PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zonegran 25 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje zonisamidum 25 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Bílé neprůhledné tělo a bílé neprůhledné víčko potištěné logem a nápisem „ZONEGRAN 25“ v černé barvě.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zonegran je indikován jako:
- monoterapie k léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou epilepsií (viz bod 5.1);
- přídatná terapie k léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování – dospělí

Zvyšování dávek a jejich udržování
Zonegran lze užívat v monoterapii nebo přidat ke stávající terapii u dospělých pacientů. Dávka se má titrovat na základě klinického účinku. Doporučené zvyšující se a udržovací dávky jsou uvedeny v tabulce č. 1. Někteří pacienti, zejména ti, kteří neužívají léčiva indukující CYP3A4, mohou reagovat na dávky nižší.

Vysazení
Pokud má být léčba přípravkem Zonegran ukončena, má vysazení probíhat postupně (viz bod 4.4). V klinických studiích u dospělých pacientů se používalo snížení dávky o 100 mg v týdenních intervalech se souběžnou úpravou dávek dalších antiepileptik (pokud to bylo nezbytné).

Tabulka č. 1 Dospělí pacienti – doporučené schéma zvyšování dávek a jejich udržování

Léčebné schéma	**Fáze titrace**			**Obvyklá udržovací dávka**
Monoterapie – nově diagnostikovaní dospělí pacienti	**1. + 2. týden**	**3. + 4. týden**	**5. + 6. týden**	300 mg denně (jednou denně). Při potřebě vyšších dávek: zvyšování ve dvoutýdenních intervalech o 100 mg až na maximum 500 mg.
	100 mg/den (jednou denně)	200 mg/den (jednou denně)	300 mg/den (jednou denně)	
Přídatná terapie – s léčivy indukujícími CYP3A4 (viz bod 4.5)	**1. týden**	**2. týden**	**3. až 5. týden**	300 až 500 mg denně (jednou denně nebo rozděleno do dvou dávek).
	50 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	100 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	Zvyšování v týdenních intervalech o 100 mg	
– bez léčiv indukujících CYP3A4 nebo s poruchou funkce ledvin nebo jater	**1. + 2. týden**	**3. + 4. týden**	**5. až 10. týden**	300 až 500 mg denně (jednou denně nebo rozděleno do dvou dávek). Někteří pacienti mohou reagovat na nižší dávky.
	50 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	100 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	Zvyšování ve dvoutýdenních intervalech až o 100 mg	

Všeobecná doporučení týkající se dávkování přípravku Zonegran u zvláštních populací pacientů

Pediatrická populace (ve věku 6 let a starší)

Zvyšování dávek a jejich udržování
U pediatrických pacientů ve věku 6 let a starších je nutné Zonegran přidat ke stávající terapii. Dávka se má titrovat na základě klinického účinku. Doporučené zvyšující se a udržovací dávky jsou uvedeny v tabulce č. 2. Někteří pacienti, zejména ti, kteří neužívají léčiva indukující CYP3A4, mohou reagovat na dávky nižší.

Lékaři mají upozornit pediatrické pacienty a jejich rodiče/pečovatele na výstražný rámeček pro pacienta (v příbalové informaci) týkající se prevence úpalu (viz bod 4.4: Pediatrická populace).

Tabulka č. 2 Pediatrická populace (ve věku 6 let a starší) – doporučené schéma zvyšování dávek a jejich udržování

<table>
<tr><th>Léčebné schéma</th><th colspan="2">Fáze titrace</th><th colspan="2">Obvyklá udržovací dávka</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Přídatná terapie
– s léčivy indukujícími CYP3A4 (viz bod 4.5)</td><td>1. týden</td><td>2. až 8. týden</td><td>Pacienti s hmotností 20 až 55 kg[a]</td><td>Pacienti s hmotností > 55 kg</td></tr>
<tr><td>1 mg/kg/den (jednou denně)</td><td>Zvyšování v týdenních intervalech o 1 mg/kg</td><td>6 až 8 mg/kg/den (jednou denně)</td><td>300–500 mg/den (jednou denně)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">– bez léčiv indukujících CYP3A4</td><td>1. + 2. týden</td><td>≥ 3. týden</td><td rowspan="2">6 až 8 mg/kg/den (jednou denně)</td><td rowspan="2">300–500 mg/den (jednou denně)</td></tr>
<tr><td>1 mg/kg/den (jednou denně)</td><td>Zvyšování v dvoutýdenních intervalech o 1 mg/kg</td></tr>
</table>

Poznámka:

a. Aby bylo zajištěno dosažení terapeutické dávky, je nutné sledovat hmotnost dítěte a při změnách hmotnosti u pacientů s hmotností do 55 kg upravit dávku. Schéma dávkování je 6-8 mg/kg/den až do maximální dávky 500 mg/den.

Bezpečnost a účinnost přípravku Zonegran u dětí ve věku do 6 let nebo s hmotností nižší než 20 kg nebyla dosud stanovena.

Klinické studie poskytují omezené údaje o pacientech s tělesnou hmotností nižší než 20 kg. Proto se děti ve věku 6 let a starší s tělesnou hmotností nižší než 20 kg mají léčit opatrně.

Za použití komerčně dostupných sil tobolek přípravku Zonegran není vždy možné přesně docílit vypočítané dávky. V těchto případech se proto doporučuje zaokrouhlit celkovou dávku přípravku Zonegran nahoru nebo dolů na nejbližší možnou dávku, které lze dosáhnout za použití komerčně dostupných sil tobolek přípravku Zonegran (25 mg, 50 mg a 100 mg).

Vysazení
Pokud má být léčba přípravkem Zonegran ukončena, má vysazení probíhat postupně (viz bod 4.4). V klinických studiích u pediatrických pacientů se titrace dávky uskutečnila snižováním dávky v týdenních intervalech o 2 mg/kg (tj. v souladu se schématem uvedeným v tabulce č. 3).

Tabulka č. 3 Pediatrická populace (ve věku 6 let a starší) – doporučené schéma snižování dávek

Hmotnost	**Snižování v týdenních intervalech o:**
20–28 kg	25 až 50 mg/den*
29–41 kg	50 až 75 mg/den*
42–55 kg	100 mg/den*
> 55 kg	100 mg/den*

Poznámka:
* Všechny dávky se podávají jednou denně.

Starší pacienti

Při zahájení léčby u starších pacientů je třeba postupovat opatrně, protože jsou k dispozici jen omezené informace o použití přípravku Zonegran u těchto pacientů. Předepisující lékaři mají rovněž vzít v úvahu bezpečnostní profil přípravku Zonegran (viz bod 4.8).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Léčbu pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba provádět s opatrností, protože o použití přípravku Zonegran u těchto pacientů jsou k dispozici jen omezené informace a mohla by být nezbytná pomalejší titrace přípravku Zonegran. Protože se zonisamid a jeho metabolity vylučují ledvinami, má být vysazen u pacientů, u nichž dojde k akutnímu renálnímu selhání nebo kde bude pozorováno klinicky významné trvalé zvýšení kreatininu v séru.

U osob s poruchou funkce ledvin byla renální clearance jednotlivých dávek zonisamidu v pozitivní korelaci s clearance kreatininu. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací zonisamidu byla vyšší o 35 % u osob s clearance kreatininu < 20 ml/min.

Pacienti s poruchou funkce jater

Použití u pacientů s poruchou funkce jater nebylo hodnoceno. Proto se použití u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nedoporučuje. Při léčbě pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater se musí postupovat opatrně a může být nezbytná pomalejší titrace přípravku Zonegran.

Způsob podání

Zonegran tvrdé tobolky jsou k perorálnímu podání.

Vliv jídla

Zonegran se může užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na sulfonamidy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vyrážka neznámého původu

V souvislosti s léčbou přípravkem Zonegran se vyskytují závažné vyrážky, včetně případů Stevens-Johnsonova syndromu.

Je nutno zvážit vysazení přípravku Zonegran u pacientů, u nichž se objeví vyrážka neznámého původu. Všichni pacienti, u nichž se objeví vyrážka během užívání přípravku Zonegran, musí být pod pečlivým dohledem a zvýšená pozornost musí být věnována těm pacientům, kteří užívají současně jiná antiepileptika, jež mohou nezávisle (sama o sobě) vyvolávat kožní vyrážku.

Záchvaty z vysazení

V souladu se současnou klinickou praxí se vysazení přípravku Zonegran u pacientů s epilepsií musí provádět postupným snižováním dávky, aby se snížila pravděpodobnost záchvatů z vysazení přípravku. V situacích, kdy byl za účelem dosažení monoterapie přípravkem Zonegran tento přípravek přidán ke stávající terapii a bylo dosaženo kontroly nad záchvaty, neexistují dostatečné údaje pro vysazování souběžně podávaných antiepileptik. Proto se musí vysazování souběžně podávaných antiepileptik provádět opatrně.

Reakce na sulfonamid

Zonegran je derivátem benzisoxazolu, který obsahuje sulfonamidovou skupinu. Závažné, imunitně zprostředkované nežádoucí reakce, které jsou spojovány s léčivými přípravky obsahujícími sulfonamidovou skupinu, zahrnují vyrážku, alergickou reakci a závažné hematologické poruchy včetně aplastické anémie, která může být ve velmi vzácných případech fatální.

Byly hlášeny případy agranulocytózy, trombocytopenie, leukopenie, aplastické anémie, pancytopenie a leukocytózy. K posouzení případné souvislosti mezi dávkou, dobou trvání léčby a těmito účinky není dostatek informací.

Akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

U dospělých a pediatrických pacientů, kterým byl podáván zonisamid, byl hlášen syndrom akutní myopie provázený sekundárním glaukomem s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují akutní nástup snížené zrakové ostrosti a/nebo bolest oka. Oftalmologické nálezy mohou zahrnovat myopii, snižování hloubky přední komory, oční hyperemii (zarudnutí) a zvýšený nitrooční tlak. Tento syndrom může souviset se supraciliární efuzí, jejímž důsledkem je přední dislokace čočky a duhovky, a se sekundárním glaukomem s uzavřeným úhlem. Příznaky se mohou vyskytnout v řádu hodin až týdnů od začátku léčby. Léčba zahrnuje ukončení podávání zonisamidu tak rychle, jak je to dle úsudku ošetřujícího lékaře možné, a příslušná opatření na snížení nitroočního tlaku. Neléčený zvýšený nitrooční tlak jakéhokoliv původu může vést k závažným následkům, včetně trvalé ztráty zraku. Při léčbě pacientů s poruchami oka v anamnéze je třeba při léčbě zonisamidem postupovat s opatrností.

Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Rovněž v metaanalýze randomizovaných, placebem kontrolovaných studií antiepileptik bylo prokázáno mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupné údaje nevylučují možnost zvýšeného rizika u přípravku Zonegran.

Proto je nutné u pacientů monitorovat známky sebevražedných myšlenek a chování a zvážit vhodnou léčbu. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) musí být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou péči, objeví-li se známky sebevražedných myšlenek a chování.

Ledvinové kameny

U některých pacientů, zejména u pacientů s predispozicí k nefrolitiáze, může být zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů a výskytu s tím spojených známek a příznaků, např. ledvinové koliky, bolesti ledvin nebo bolesti v boku. Nefrolitiáza může vést k chronickému poškození ledvin. Mezi rizikové faktory nefrolitiázy patří dřívější tvorba kamenů a nefrolitiáza a hyperkalciurie v rodinné anamnéze. Žádný z těchto rizikových faktorů není spolehlivým prediktorem tvorby kamenů v průběhu léčby zonisamidem. Dále mohou být vystaveni zvýšenému riziku pacienti užívající jiná léčiva spojovaná s nefrolitiázou. Zvýšený příjem tekutin a výdej moči může pomoci snížit riziko tvorby kamenů, zejména u pacientů s predisponujícími rizikovými faktory.

Metabolická acidóza

S léčbou přípravkem Zonegran je spojena hyperchloremická non-anion gap metabolická acidóza (tj. snížení sérových bikarbonátů pod normální referenční rozmezí při absenci chronické respirační alkalózy). Tato metabolická acidóza je způsobena ztrátou bikarbonátů ledvinami v důsledku inhibičního účinku zonisamidu na karboanhydrázu. Taková nerovnováha elektrolytů byla pozorována při užívání přípravku Zonegran v placebem kontrolovaných klinických studiích a v období po uvedení přípravku na trh. Metabolická acidóza vyvolaná zonisamidem se zpravidla vyskytuje v rané fázi léčby, nicméně objevit se může kdykoli během léčby. Úbytky bikarbonátů jsou obvykle nízké až střední (průměrný pokles zhruba o 3,5 mEq/l při denních dávkách 300 mg u dospělých); vzácně se u pacientů

mohou objevit závažnější úbytky. Podmínky nebo terapie, které jsou predispozicí pro acidózu (např. onemocnění ledvin, závažné respirační poruchy, status epilepticus, průjem, chirurgické zákroky, ketogenní dieta nebo léčivé přípravky), mohou přispívat k účinku zonisamidu na snížení bikarbonátů.

Zdá se, že riziko metabolické acidózy indukované zonisamidem je častější a závažnější u mladších pacientů. U pacientů užívajících zonisamid, u nichž jsou přítomny okolnosti, které mohou zvýšit riziko acidózy, nebo u nichž existuje zvýšené riziko nežádoucích následků metabolické acidózy, a u pacientů s příznaky svědčícími pro metabolickou acidózu je třeba provést patřičné vyšetření a monitorování sérového bikarbonátu. Pokud se metabolická acidóza rozvine a přetrvává, je třeba zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby přípravkem Zonegran (za použití postupného vysazování nebo snižování terapeutických dávek), protože se může rozvinout osteopenie.
Pokud je navzdory přetrvávající metabolické acidóze učiněno rozhodnutí pokračovat v léčbě přípravkem Zonegran, je třeba zvážit alkalizující léčbu.

Při podávání přípravku Zonegran dospělým pacientům, kteří jsou současně léčeni inhibitory karboanhydrázy, například topiramátem nebo acetazolamidem, by se mělo postupovat opatrně, protože neexistuje dostatek údajů pro vyloučení farmakodynamické interakce (viz také bod 4.4 Pediatrická populace a bod 4.5).

Úpal

Zvláště u pediatrických pacientů byly hlášeny případy sníženého pocení a zvýšené tělesné teploty (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 Pediatrická populace). U dospělých pacientů je nutné postupovat opatrně v případě, kdy je Zonegran předepisován s jinými léčivými přípravky, které pacienty predisponují k potížím spojeným s působením tepla; do této skupiny patří inhibitory karboanhydrázy a léčivé přípravky s anticholinergní aktivitou (viz také bod 4.4 Pediatrická populace).

Pankreatitida

U pacientů užívajících Zonegran, u nichž se objevily klinické známky a příznaky pankreatitidy, se doporučuje sledovat hladiny pankreatické lipázy a amylázy. Jestliže je pankreatitida zjevná, přičemž neexistuje další zřejmá příčina, doporučuje se zvážit vysazení přípravku Zonegran a zahájit příslušnou léčbu.

Rhabdomyolýza

U pacientů užívajících Zonegran, u nichž se objevují závažná bolest svalů a/nebo slabost za přítomnosti či nepřítomnosti horečky, se doporučuje, aby byly vyhodnoceny markery poškození svalů, zahrnující sérové hladiny kreatinfosfokinázy a aldolázy. Jsou-li zvýšeny, přičemž neexistuje další zřejmá příčina, například trauma nebo záchvaty grand mal, doporučuje se zvážit vysazení přípravku Zonegran a zahájit příslušnou léčbu.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Zonegran a ještě po dobu jednoho měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6). Lékaři, kteří léčí pacientky přípravkem Zonegran, se mají snažit zajistit, aby tyto pacientky užívaly odpovídající antikoncepci, a na základě svého klinického úsudku rozhodnout, zda jsou perorální kontraceptiva vhodná nebo složky perorálních kontraceptiv vhodné pro klinický stav každé pacientky.

Tělesná hmotnost

Zonegran může způsobit pokles tělesné hmotnosti. Jestliže pacient ztrácí tělesnou hmotnost nebo má podváhu během užívání tohoto léku, je možné uvažovat o potravinovém doplňku nebo zvýšení příjmu potravy. Pokud dojde k podstatnému nežádoucímu úbytku tělesné hmotnosti, mělo by se zvážit vysazení přípravku Zonegran. Pokles tělesné hmotnosti je potenciálně závažnější u dětí (viz bod 4.4 Pediatrická populace).

Pediatrická populace

Upozornění a opatření uvedená výše lze uplatnit také u dospívajících a pediatrických pacientů. Upozornění a opatření uvedená níže jsou důležitější pro pediatrické a dospívající pacienty.

Úpal a dehydratace

Prevence přehřátí a dehydratace u dětí

Zonegran může u dětí způsobovat snížené pocení a přehřátí. Pokud se tento stav neléčí, může vést k poškození mozku a úmrtí dítěte. Děti jsou nejvíce ohroženy zvláště za horkého počasí.

Jestliže dítě užívá přípravek Zonegran:
- je třeba dítě ochlazovat, zvláště za horkého počasí,
- dítě se musí vyvarovat velké fyzické zátěže, zvláště za horkého počasí,
- dítě musí pít velké množství studené vody,
- dítě nesmí užívat žádné z těchto léků:

inhibitory karboanhydrázy (např. topiramát a acetazolamid) a anticholinergní látky (např. klomipramin, hydroxyzin, difenhydramin, haloperidol, imipramin, oxybutynin).

JESTLIŽE SE U DÍTĚTE VYSKYTNE KTERÝKOLI Z NÍŽE UVEDENÝCH PŘÍZNAKŮ, JE NUTNÉ OKAMŽITĚ VYHLEDAT LÉKAŘSKOU PÉČI:
Kůže je na dotek velmi horká a dítě se potí málo nebo vůbec, nebo dítě začne být zmatené, má svalové křeče, rychleji mu tluče srdce nebo zrychleně dýchá.

- Odveďte dítě na chladné, stinné místo.
- Chlaďte kůži dítěte vodou.
- Dejte dítěti napít studené vody.

Zvláště u pediatrických pacientů byly hlášeny případy sníženého pocení a zvýšené tělesné teploty. V některých případech byl diagnostikován úpal vyžadující hospitalizaci. Byl hlášen úpal vyžadující hospitalizaci s následkem smrti. Většina těchto případů byla hlášena v obdobích teplého počasí. Lékaři musí pacienty a jejich pečovatele informovat o potenciální závažnosti úpalu, o situacích, v nichž může k přehřátí dojít, a také o krocích, které je nutné podniknout v případě výskytu jakýchkoli známek či příznaků. Je nutné varovat pacienty nebo osoby, jež o ně pečují, aby udržovali hydrataci organismu a vyvarovali se působení nadměrných teplot a namáhavé fyzické činnosti v závislosti na stavu pacienta. Lékaři, kteří lék předepisují, mají upozornit pediatrické pacienty a jejich rodiče/pečovatele na pokyny uvedené v příbalové informaci, týkající se prevence úpalu a přehřátí u dětí. V případě známek nebo příznaků dehydratace, oligohidrózy nebo zvýšené tělesné teploty je nutné zvážit vysazení přípravku Zonegran.

Zonegran se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými léčivými přípravky, které predisponují pacienta k poruchám souvisejícím s teplem; mezi takové léky patří inhibitory karboanhydrázy a léčivé přípravky s anticholinergní aktivitou.

Tělesná hmotnost
Pokles tělesné hmotnosti vedoucí ke zhoršení celkového stavu a selhání antiepileptické léčby byl spojen s fatálním průběhem (viz bod 4.8). Zonegran se nedoporučuje u pediatrických pacientů, kteří mají podváhu (definice kategorií BMI upravené podle věku dle WHO) nebo mají sníženou chuť k jídlu.

Výskyt poklesu tělesné hmotnosti je stejný napříč věkovými skupinami (viz bod 4.8); vzhledem k potenciální závažnosti poklesu tělesné hmotnosti u dětí je však nutné sledovat u této populace hmotnost. Pokud se tělesná hmotnost pacienta nezvyšuje v souladu s růstovými grafy, je nutné zvážit použití potravinových doplňků nebo zvýšení příjmu potravy; jinak je nutné Zonegran vysadit.

Klinické studie poskytují omezené údaje o pacientech s tělesnou hmotností nižší než 20 kg. Proto se děti ve věku 6 let a starší s tělesnou hmotností nižší než 20 kg mají léčit opatrně. Dlouhodobý účinek poklesu tělesné hmotnosti na růst a vývoj v pediatrické populaci není znám.

Metabolická acidóza
Zdá se, že riziko metabolické acidózy indukované zonisamidem je častější a závažnější u pediatrických a dospívajících pacientů. V této populaci se má provádět příslušné hodnocení a monitorování hladin sérového bikarbonátu (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 – Metabolická acidóza; informace o výskytu nízkého bikarbonátu jsou uvedeny v bodě 4.8). Dlouhodobý účinek nízkých hladin bikarbonátu na růst a vývoj není znám.

Zonegran se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými inhibitory karboanhydrázy, např. topiramátem a acetazolamidem (viz bod 4.5).

Ledvinové kameny
U pediatrických pacientů se objevily ledvinové kameny (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 Ledvinové kameny).
U některých pacientů, zejména u pacientů s predispozicí k nefrolitiáze, může být zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů a výskytu s tím spojených známek a příznaků, např. ledvinové koliky, bolesti ledvin nebo bolesti v boku. Nefrolitiáza může vést k chronickému poškození ledvin. Mezi rizikové faktory nefrolitiázy patří dřívější tvorba kamenů a nefrolitiáza a hyperkalciurie v rodinné anamnéze. Žádný z těchto rizikových faktorů není spolehlivým prediktorem tvorby kamenů v průběhu léčby zonisamidem.
Zvýšený příjem tekutin a výdej moči může napomoci při snížení rizika tvorby kamenů, zejména u pacientů s predisponujícími rizikovými faktory. Vyšetření ledvin ultrazvukem se má provádět dle uvážení lékaře. V případě, že se zjistí přítomnost ledvinových kamenů, je nutné Zonegran vysadit.

Dysfunkce jater
U pediatrických a dospívajících pacientů se objevily zvýšené hladiny hepatobiliárních parametrů, např. alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST), gamaglutamyltransferázy (GGT) a bilirubinu. U pozorovaných hodnot nad horní hranicí normálu nebyla nalezena žádná souvislost. Pokud však existuje podezření na jaterní příhodu, je nutné zhodnotit funkci jater a zvážit vysazení přípravku Zonegran.

Kognitivní funkce
Kognitivní porucha byla u pacientů trpících epilepsií spojena se základní patologií a/nebo s podáváním antiepileptické léčby. V placebem kontrolované studii zonisamidu provedené u pediatrických a dospívajících pacientů byla část pacientů s kognitivní poruchou numericky větší ve skupině se zonisamidem než ve skupině s placebem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek přípravku Zonegran na enzymy cytochromu P450

V *in vitro* studiích s použitím lidských jaterních mikrozomů byla při hladinách zonisamidu přibližně dvojnásobných nebo vyšších, než jsou klinicky významné sérové hladiny nenavázaného zonisamidu, prokázána nulová nebo malá (< 25 %) inhibice izoenzymů 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A4 cytochromu P450. Proto se nepředpokládá, že by Zonegran ovlivňoval farmakokinetiku jiných léčivých přípravků prostřednictvím mechanismů zprostředkovaných cytochromem P450, jak bylo prokázáno *in vivo* u karbamazepinu, fenytoinu, ethinylestradiolu a desipraminu.

Potenciál přípravku Zonegran k ovlivňování dalších léčivých přípravků

Antiepileptika
U pacientů s epilepsií nevedlo podávání přípravku Zonegran v ustáleném stavu ke klinicky významným farmakokinetickým účinkům na karbamazepin, lamotrigin, fenytoin nebo valproát sodný.

Perorální kontraceptiva
V klinických studiích u zdravých subjektů podávání přípravku Zonegran v ustáleném stavu neovlivnilo sérové koncentrace ethinylestradiolu ani norethisteronu kombinovaného perorálního kontraceptiva.

Inhibitory karboanhydrázy
Zonegran se má používat opatrně u dospělých pacientů léčených současně inhibitory karboanhydrázy, např. topiramátem a acetazolamidem, z důvodu nedostatku údajů pro vyloučení možných farmakodynamických interakcí (viz bod 4.4).

Zonegran se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými inhibitory karboanhydrázy, např. topiramátem a acetazolamidem (viz bod 4.4 Pediatrická populace).

P-gp substrát
Studie *in vitro* prokazuje, že zonisamid je slabým inhibitorem P-gp (MDR1) s IC_{50} 267 μmol/l a zonisamid má teoretický potenciál ovlivňovat farmakokinetiku látek, které jsou substráty P-gp. Při zahájení nebo ukončení léčby zonisamidem, případně při změně dávky zonisamidu, u pacientů, kterým jsou rovněž podávány léčivé přípravky, které jsou P-gp substráty (např. digoxin, chinidin), se doporučuje postupovat opatrně.

Potenciální interakce léčivých přípravků ovlivňujících Zonegran

V klinických studiích nemělo současné podávání lamotriginu zjevný účinek na farmakokinetiku zonisamidu. Kombinace přípravku Zonegran s jinými léčivými přípravky, které mohou vést ke vzniku urolitiázy, může zvýšit riziko vzniku ledvinových kamenů; proto je třeba vyvarovat se současného podávání takových léčivých přípravků.

Zonisamid je částečně metabolizován CYP3A4 (redukční štěpení) a rovněž N-acetyltransferázami a konjugací s kyselinou glukuronovou. Proto látky, které mohou indukovat či inhibovat tyto enzymy, mohou ovlivňovat farmakokinetiku zonisamidu:

- Indukce enzymu: Expozice zonisamidu je nižší u epileptických pacientů užívajících léčivé přípravky indukující CYP3A4, například fenytoin, karbamazepin a fenobarbital. Je nepravděpodobné, že tyto účinky budou klinicky významné při přidání přípravku Zonegran k existující terapii; ovšem mohou nastat změny v koncentracích zonisamidu, jestliže dojde k vysazení dalších antiepileptik indukujících CYP3A4 nebo jiných léčivých přípravků, úpravě jejich dávky či zahájení jejich podávání, a může být nutná úprava dávky přípravku Zonegran. Rifampicin je silným induktorem CYP3A4. Bude-li společné podávání nezbytné, má být pacient bedlivě sledován a dávka přípravku Zonegran a dalších substrátů CYP3A4 se má upravit podle potřeby.

- Inhibice CYP3A4: Na základě klinických údajů se zdá, že známé specifické a nespecifické inhibitory CYP3A4 nemají žádný klinicky významný účinek na farmakokinetické parametry expozice zonisamidu. Podávání ketokonazolu (400 mg/den) nebo cimetidinu (1200 mg/den) za ustáleného stavu nemělo klinicky významné účinky na farmakokinetiku jedné dávky zonisamidu podané zdravým jedincům. Proto při společném podávání se známými inhibitory CYP3A4 pravděpodobně nebude nutná úprava dávkování přípravku Zonegran.

Pediatrická populace
Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Zonegran a ještě po dobu jednoho měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Zonegran těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Zonegran smí být během těhotenství podáván pouze, pokud je to podle názoru lékaře nezbytně nutné, a pouze v případě, kdy se potenciální prospěch považuje za takový, aby ospravedlnil riziko pro plod. U pacientek plánujících těhotenství je třeba znovu prověřit nezbytnost antiepileptické léčby. Jestliže bude Zonegran předepsán, doporučuje se pečlivé sledování pacientek.

Ženy, u nichž je pravděpodobné, že otěhotní, se mají obrátit na specialistu, aby bylo možné zvolit optimální léčbu během těhotenství. Ženy ve fertilním věku mají být poučeny specialistou ohledně možných účinků přípravku Zonegran na plod a před započetím léčby mají být s pacientkou projednána rizika v poměru k výhodám. U potomků matek léčených antiepileptiky je riziko vrozené vady zvýšeno 2-3krát. Mezi nejčastěji hlášené vady patří rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a defekt neurální trubice. Léčba několika antiepileptiky najednou může být spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie.

Antiepileptická léčba se nemá ukončovat náhle, protože to může vést k propuknutí záchvatů, které by mohly mít závažné následky pro matku i dítě.

Kojení

Zonisamid se vylučuje do lidského mateřského mléka; koncentrace v mateřském mléce je podobná koncentraci v plazmě matky. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Zonegran. Kvůli dlouhé retenční době zonisamidu v lidském organismu se kojení nesmí obnovit dříve než za jeden měsíc od ukončení léčby přípravkem Zonegran.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné klinické údaje týkající se účinků zonisamidu na fertilitu u člověka. Studie se zvířaty prokázaly změny parametrů fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Avšak vzhledem k tomu, že někteří pacienti mohou trpět ospalostí nebo mít problémy s koncentrací, zejména na počátku léčby nebo po zvýšení dávky, musí být pacienti upozorněni na to, aby postupovali opatrně během činností vyžadujících vysoký stupeň bdělosti, např. při řízení vozidel či obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích byl Zonegran podáván více než 1200 pacientům, více než 400 z nich užívalo Zonegran alespoň 1 rok. Dále existují rozsáhlé zkušenosti se zonisamidem v Japonsku po jeho uvedení na trh od roku 1989 a v USA od roku 2000.

Je nutné uvést, že Zonegran je derivátem benzisoxazolu, který obsahuje sulfonamidovou skupinu. Závažné imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, které jsou spojovány s léčivými přípravky obsahujícími sulfonamidovou skupinu, zahrnují vyrážku, alergickou reakci a závažné hematologické poruchy včetně aplastické anémie, která může být velmi vzácně fatální (viz bod 4.4).

Nejčastějšími nežádoucími účinky v kontrolovaných studiích přídatné terapie byly somnolence, závrať a anorexie. Nejčastějšími nežádoucími účinky v randomizované, kontrolované studii monoterapie

porovnávající zonisamid s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním byly snížená hladina bikarbonátů, snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti. Incidence výrazně abnormálně nízkých hladin bikarbonátů v séru (pokles na méně než 17 mEq/l a o více než 5 mEq/l) byla 3,8 %. Incidence výrazného poklesu tělesné hmotnosti o 20 % a více byla 0,7 %.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky spojené s přípravkem Zonegran zjištěné v klinických studiích a v rámci sledování po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v následující tabulce. Četnosti výskytu jsou uspořádány podle následujícího schématu:

velmi časté	≥ 1/10
časté	≥ 1/100 až < 1/10
méně časté	≥ 1/1 000 až < 1/100
vzácné	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
velmi vzácné	< 1/10 000
není známo	z dostupných údajů nelze určit

Tabulka č. 4 Nežádoucí účinky spojené s přípravkem Zonegran zjištěné v klinických studiích přídatné léčby a v rámci sledování po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Velmi vzácné**
Infekce a infestace			Pneumonie Infekce močového traktu	
Poruchy krve a lymfatického systému		Ekchymóza		Agranulocytóza Aplastická anémie Leukocytóza Leukopenie Lymfadenopatie Pancytopenie Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita		Syndrom lékem indukované přecitlivělosti Vyrážka po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		Hypokalémie	Metabolická acidóza Renální tubulární acidóza
Psychiatrické poruchy	Agitace Iritabilita Stav zmatenosti Deprese	Afektivní labilita Anxieta Nespavost Psychotická porucha	Zlost Agrese Sebevražedné myšlenky Pokus o sebevraždu	Halucinace
Poruchy nervového systému	Ataxie Závrať Porucha paměti Somnolence	Bradyfrenie Porucha pozornosti Nystagmus Parestézie Porucha řeči Třes	Konvulze	Amnézie Kóma Záchvat grand mal Myastenický syndrom Maligní neuroleptický syndrom Status epilepticus

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Velmi vzácné**
Poruchy oka	Diplopie			Glaukom s uzavřeným úhlem Bolest oka Myopie Rozmazané vidění Snížená zraková ostrost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Dyspnoe Aspirační pneumonie Respirační porucha Hypersenzitivní pneumonitida
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha Zácpa Průjem Dyspepsie Nauzea	Zvracení	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest			Cholecystitida Cholelitiáza	Hepatocelulární poškození
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka Pruritus Alopecie		Anhidróza Multiformní erytém Stevens-Johnsonův syndrom Toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest		Nefrolitiáza	Močové kameny	Hydronefróza Renální selhání Abnormality moče
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava Onemocnění podobné chřipce Pyrexie Periferní edém		
Vyšetření	Snížená hladina bikarbonátu	Snížená tělesná hmotnost		Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina kreatininu v krvi Zvýšená hladina močoviny v krvi Abnormální jaterní testy
Poranění, otravy a procedurální komplikace				Úpal

Navíc byly zaznamenány izolované případy náhlého neobjasněného úmrtí u pacientů s epilepsií (*sudden unexplained death in epilepsy patients*, SUDEP), kteří užívali Zonegran.

Tabulka č. 5 Nežádoucí účinky v randomizované, kontrolované studii monoterapie porovnávající zonisamid s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA†)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**
Infekce a infestace			Infekce močového traktu Pneumonie
Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie Trombocytopenie
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu	Hypokalémie
Psychiatrické poruchy		Agitace Deprese Nespavost Změny nálad Anxieta	Stav zmatenosti Akutní psychóza Agrese Sebevražedné myšlenky Halucinace
Poruchy nervového systému		Ataxie Závrať Porucha paměti Somnolence Bradyfrenie Porucha pozornosti Parestézie	Nystagmus Porucha řeči Třes Konvulze
Poruchy oka		Diplopie	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Respirační porucha
Gastrointestinální poruchy		Zácpa Průjem Dyspepsie Nauzea Zvracení	Bolest břicha
Poruchy jater a žlučových cest			Akutní cholecystitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka	Pruritus Ekchymóza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava Pyrexie Podrážděnost	
Vyšetření	Snížená hladina bikarbonátu	Snížená tělesná hmotnost Zvýšená hladina kreatininfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina alaninaminotransferázy Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Abnormální vyšetření moči

† MedDRA verze 13.1

Další informace o zvláštních populacích:

Starší pacienti
Sdružená analýza údajů o bezpečnosti u 95 starších osob prokázala relativně vyšší frekvenci hlášení periferního edému a pruritu ve srovnání s dospělou populací.

Zhodnocení údajů po uvedení přípravku na trh naznačuje, že pacienti ve věku 65 let nebo starší udávají vyšší frekvenci výskytu následujících příhod v porovnání s obecnou populací: Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a syndrom hypersenzitivity vyvolaný léčivem (*drug induced hypersensitivity syndrome*, DIHS).

Pediatrická populace
Profil nežádoucích příhod zonisamidu u pediatrických pacientů ve věku 6 až 17 let v placebem kontrolovaných klinických studiích odpovídal profilu nežádoucích příhod zonisamidu u dospělých. Mezi 465 subjekty v pediatrické databázi bezpečnosti (včetně dalších 67 subjektů z prodloužené fáze kontrolovaného klinického hodnocení) bylo 7 případů úmrtí (1,5 %; 14,6/1 000 pacientoroků): 2 případy status epilepticus, z nichž jeden souvisel se závažným poklesem hmotnosti (10 % za 3 měsíce) u subjektu s podváhou a následnou neschopností užívat léky; 1 případ poranění/hematomu hlavy a 4 případy úmrtí u subjektů s dříve existujícím funkčním neurologickým deficitem z různých příčin (2 případy sepse/orgánového selhání vyvolaných pneumonií, 1 případ SUDEP a 1 případ poranění hlavy). Celkem 70,4 % pediatrických pacientů, kteří dostávali zonisamid v kontrolované studii nebo v jejím nezaslepeném prodloužení, mělo alespoň jednou hodnotu bikarbonátu nižší než 22 mmol/l, vyžadující léčbu. Hladina bikarbonátu byla nízká také dlouho (medián 188 dní). Sdružená analýza údajů o bezpečnosti u 420 pediatrických subjektů (183 subjektů ve věku 6 až 11 let a 237 subjektů ve věku 12 až 16 let s průměrnou dobou expozice přibližně 12 měsíců) prokázala relativně vyšší frekvenci hlášení pneumonie, dehydratace, sníženého pocení, abnormálních jaterních testů, zánětu středního ucha, faryngitidy, sinusitidy a infekcí horních cest dýchacích, kašle, epistaxe a rinitidy, bolesti břicha, zvracení, vyrážky, ekzému a horečky ve srovnání s dospělou populací (zejména u subjektů ve věku do 12 let) a s nízkou incidencí amnézii, zvýšenou hladinu kreatininu, lymfadenopatii a trombocytopenii. Incidence poklesu tělesné hmotnosti o 10 % nebo více byla 10,7 % (viz bod 4.4). U některých případů poklesu tělesné hmotnosti byl opožděný přechod k dalšímu Tannerovu stadiu a opožděné zrání kostí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Objevily se případy náhodného a úmyslného předávkování u dospělých a pediatrických pacientů. V některých případech byla předávkování asymptomatická, zejména pokud neprodleně došlo ke zvracení nebo byla provedena laváž. V některých případech bylo předávkování následováno příznaky, např. somnolencí, nauzeou, gastritidou, nystagmem, myoklonií, kómatem, bradykardií, sníženou funkcí ledvin, hypotenzí a respirační depresí. Velmi vysoká plazmatická koncentrace zonisamidu 100,1 µg/ml byla zaznamenána přibližně 31 hodin poté, co se pacient předávkoval přípravkem Zonegran a klonazepamem. Pacient upadl do kómatu a nastala u něho respirační deprese, ale za pět dní nabyl znovu vědomí bez následků.

Léčba

Nejsou k dispozici žádná specifická antidota pro předávkování přípravkem Zonegran. Při podezření na nedávné předávkování může být indikováno vyprázdnění žaludku gastrickou laváží nebo vyvoláním zvracení za obvyklých opatření k ochraně dýchacích cest. Je indikována všeobecná podpůrná péče včetně častého monitorování vitálních funkcí a pečlivého sledování. Zonisamid má dlouhý eliminační poločas, proto mohou jeho účinky přetrvávat. I když nebyla hemodialýza formálně testována jako léčba při předávkování, snižovala hemodialýza plazmatické koncentrace zonisamidu u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin a může být považována za léčbu předávkování, je-li léčba klinicky indikována.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX15

Zonisamid je derivátem benzisoxazolu. Je to antiepileptikum se slabou aktivitou karboanhydrázy *in vitro*. Chemicky není příbuzný s dalšími antiepileptiky.

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku zonisamidu není plně objasněn, ale zdá se, že působí na napěťově řízené natriové a kalciové kanály, čímž přeruší synchronizované výboje neuronů, sníží šíření výbojů a přeruší následnou epileptickou aktivitu. Zonisamid má rovněž modulační účinek na inhibici neuronů zprostředkovanou GABA.

Farmakodynamické účinky

Antikonvulzivní aktivita zonisamidu byla vyhodnocována v celé řadě modelů u několika živočišných druhů s indukovanými či přirozenými záchvaty a ukázalo se, že v těchto modelech zonisamid působí jako širokospektrální antiepileptikum. Zonisamid zamezuje křečím vyvolaným maximálním elektrošokem a omezuje šíření záchvatu včetně propagace záchvatů z kortexu do subkortikálních struktur a potlačuje ložisko epileptogenní aktivity. Na rozdíl od fenytoinu a karbamazepinu však zonisamid působí přednostně na záchvaty vznikající v kortexu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Monoterapie u parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní

Účinnost zonisamidu v monoterapii byla stanovena v dvojitě zaslepené studii noninferiority s paralelními skupinami, v níž byl zonisamid srovnáván s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním u 583 dospělých pacientů s nově diagnostikovanými parciálními záchvaty se sekundárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty nebo bez nich. Pacienti byli randomizováni do skupin léčených karbamezapinem a zonisamidem po dobu až 24 měsíců v závislosti na jejich reakci. U pacientů byla provedena titrace na úvodní cílovou dávku 600 mg karbamazepinu nebo 300 mg zonisamidu. U pacientů, u nichž došlo k záchvatu, byla provedena titrace na další cílovou dávku, tj. 800 mg karbamazepinu nebo 400 mg zonisamidu. U pacientů, u nichž došlo k dalšímu záchvatu, byla provedena titrace na maximální cílovou dávku 1200 mg karbamazepinu nebo 500 mg zonisamidu. Pacienti, u nichž se neobjevil žádný záchvat po dobu 26 týdnů při úrovni cílové dávky, pokračovali v užívání této dávky po dalších 26 týdnů. Hlavní výsledky této studie jsou uvedeny v následující tabulce:

Tabulka č. 6 Výsledky týkající se účinnosti dle studie monoterapie 310

	Zonisamid	**Karbamazepin**		
n (ITT populace)	281	300		
Šest měsíců bez záchvatu			Rozdíl	$IS_{95\%}$
PP populace*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 %; 3,1 %
ITT populace	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 %; 1,4 %
≤ 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 %; 3,7 %
> 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 %; 5,6 %

	Zonisamid	Karbamazepin		
n (ITT populace)	281	300		
Dvanáct měsíců bez záchvatu				
PP populace	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	-17,2 %; 1,5 %
ITT populace	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	-16,1 %; 0,7 %
≤ 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 %; 1,3 %
> 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 %; 17,4 %
Podtyp záchvatu (6 měsíců bez záchvatu – PP populace)				
Všechny parciální	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 %; 0,0 %
Jednoduchý parciální	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 %; 14,7 %
Komplexní parciální	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 %; -5,9 %
Všechny generalizované tonicko-klonické	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 %; 6,0 %
Sekundární tonicko-klonické	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 %; 7,1 %
Generalizované tonicko-klonické	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 %; 10,5 %

PP = populace absolvující léčbu dle protokolu (*Per Protocol Population*); ITT = populace s léčebným záměrem (*Intent to Treat*)
*Primární cílový parametr

Přídatná terapie při léčbě dospělých pacientů s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní

U dospělých pacientů byla účinnost přípravku Zonegran prokázána ve 4 dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích v délce trvání 24 týdnů s dávkováním buď jednou či dvakrát denně. Tyto studie prokázaly, že medián snížení frekvence parciálních záchvatů souvisí s dávkou přípravku Zonegran při ustálené účinnosti v dávkách 300-500 mg denně.

Pediatrická populace

Přídatná terapie při léčbě dospívajících a pediatrických pacientů (ve věku 6 let a starších) s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní

U pediatrických pacientů (ve věku 6 let a starších) byla účinnost zonisamidu prokázána ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii, do které bylo zařazeno 207 subjektů. Doba léčby byla až 24 týdnů. Snížení frekvence výskytu záchvatů o 50 % nebo více oproti výchozí hodnotě v průběhu 12týdenního období se stabilní dávkou bylo pozorováno u 50 % subjektů léčených zonisamidem a u 31 % pacientů s placebem.

Zvláštní bezpečnostní témata, která vyplynula z pediatrických studií, byla: snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti, snížené hladiny bikarbonátu, zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů a dehydratace. Všechny tyto účinky, a zvláště pokles hmotnosti, mohou mít škodlivý vliv na růst a vývoj a mohou vést k celkovému zhoršení zdraví. Údaje o účincích na dlouhodobý růst a vývoj jsou omezené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Zonisamid je po perorálním podání téměř úplně absorbován, maximálních sérových nebo plazmatických koncentrací dosahuje obecně během 2 až 5 hodin po podání. Předpokládá se, že metabolismus prvního průchodu je zanedbatelný. Absolutní biologická dostupnost se odhaduje přibližně na 100 %. Perorální biologická dostupnost není ovlivněna potravou, ačkoliv dosažení maximálních plazmatických a sérových koncentrací může být opožděné.

Hodnoty plochy pod křivkou a maximální koncentrace zonisamidu se zvyšovaly téměř lineárně po jednorázové dávce v rozmezí dávek 100-800 mg a po opakovaných dávkách v rozmezí 100-400 mg jednou denně. Zvýšení za ustáleného stavu bylo mírně vyšší než se na základě dávky očekávalo, pravděpodobně kvůli saturovatelné vazbě zonisamidu na erytrocyty. Ustáleného stavu bylo dosaženo během 13 dnů. V porovnání s jednorázovou dávkou se zaznamenává mírně vyšší akumulace, než by se očekávalo.

Distribuce

Zonisamid se ze 40-50 % váže na proteiny lidské plazmy, přičemž studie *in vitro* prokazují, že vazba není ovlivněna přítomností různých antiepileptik (tj. fenytoinu, fenobarbitalu, karbamazepinu a valproátu sodného). Zdánlivý distribuční objem je přibližně 1,1-1,7 l/kg u dospělých, což naznačuje, že zonisamid je značně distribuován do tkání. Poměr erytrocyty/plazma je přibližně 15 při nízkých koncentracích a přibližně 3 při vyšších koncentracích.

Biotransformace

Zonisamid je metabolizován primárně redukčním štěpením benzisoxazolového kruhu parentálního léčiva prostřednictvím CYP3A4, za vzniku 2-sulfamoylacetylfenolu (SMAP), a také N-acetylací. Parentální léčivo a SMAP mohou být navíc glukuronidovány. Metabolity, které nelze v plazmě detekovat, jsou bez antikonvulzivní aktivity. Neexistuje žádný důkaz toho, že zonisamid indukuje svůj vlastní metabolismus.

Eliminace

Zdánlivá clearance zonisamidu za ustáleného stavu po perorálním podání je přibližně 0,70 l/h a terminální eliminační poločas je přibližně 60 hodin za nepřítomnosti induktorů CYP3A4. Eliminační poločas nezávisel na dávce a nebyl ovlivněn opakovaným podáváním. Fluktuace sérových či plazmatických koncentrací v průběhu intervalu mezi dávkami je nízká (< 30 %). Hlavní cestou exkrece metabolitů zonisamidu a nezměněného léčiva je moč. Renální clearance nezměněného zonisamidu je relativně nízká (přibližně 3,5 ml/min), asi 15 až 30 % dávky se eliminuje v nezměněné podobě.

Linearita/nelinearita

Expozice zonisamidu se zvyšuje s časem přibližně po dobu 8 týdnů, dokud není dosaženo ustáleného stavu. Při porovnání stejné úrovně dávky se zdá, že jedinci s vyšší celkovou tělesnou hmotností mají nižší sérové koncentrace za ustáleného stavu, ale zdá se, že tento vliv je poměrně mírný. Věk (≥ 12 let) a pohlaví po úpravě na tělesnou hmotnost nemají žádný zjevný vliv na expozici zonisamidu u epileptických pacientů během užívání ustálené dávky. Při používání antiepileptik včetně induktorů CYP3A4 není nutné upravovat dávku.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Zonisamid snižuje průměrnou 28denní frekvenci záchvatů a pokles je úměrný (log-lineárně) průměrné koncentraci zonisamidu.

Zvláštní skupiny pacientů
U jedinců s poruchou funkce ledvin byla renální clearance jednorázových dávek zonisamidu v pozitivní korelaci s clearance kreatininu. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací zonisamidu byla zvýšená o 35 % u jedinců s clearance kreatininu < 20 ml/min (viz rovněž bod 4.2).

Pacienti s poruchou funkce jater: U pacientů s poruchou funkce jater nebyla farmakokinetika zonisamidu odpovídajícím způsobem studována.

Starší pacienti: Ve farmakokinetice nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly mezi mladými pacienty (21 až 40 let) a staršími pacienty (65 až 75 let).
Děti a dospívající (5 až 18 let): Omezené údaje naznačují, že farmakokinetika u dětí a dospívajících užívajících léčivo v ustálené dávce 1, 7 nebo 12 mg/kg denně, v rozdělených dávkách, je po úpravě na tělesnou hmotnost podobná farmakokinetice pozorované u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nálezy nezjištěné v klinických studiích, ale pozorované u psů při hladinách expozice podobných klinickému užívání, byly změny jater (zvětšení, tmavohnědé zabarvení, mírné zvětšení hepatocytů s koncentrickými lamelárními tělísky v cytoplazmě a vakuolizace cytoplazmy) spojované se zvýšeným metabolismem.

Zonisamid nebyl genotoxický a nemá kancerogenní potenciál.

Zonisamid způsoboval vývojové abnormality u myší, laboratorních potkanů a psů a měl letální účinek na embryo u opic, když byl podáván v období organogeneze, přičemž dávka zonisamidu a plazmatické hladiny u samic byly podobné nebo nižší než terapeutické hladiny u lidí.

Ve studii perorální toxicity s opakovanou dávkou u juvenilních potkanů byl při expozicích hladinám podobným hladinám zaznamenaných u pediatrických pacientů při maximální doporučené dávce pozorován pokles tělesné hmotnosti, změny histopatologických a klinických patologických parametrů ledvin a změny chování. Změny histopatologických a klinických patologických parametrů ledvin byly považovány za změny spojené s inhibicí karboanhydrázy zonisamidem. Při této hladině dávky byly účinky reverzibilní během zotavovacího období. Při vyšších dávkách (2-3násobné systémové expozici ve srovnání s terapeutickou expozicí) byly účinky na histopatologii ledvin závažnější a jen částečně reverzibilní. Většina nežádoucích účinků pozorovaných u juvenilních potkanů byla podobná nežádoucím účinkům pozorovaným ve studiích toxicity zonisamidu s opakovanou dávkou u dospělých potkanů, ale hyalinní kapky v tubulech ledvin a přechodná hyperplazie byly pozorovány pouze ve studii u juvenilních potkanů. U těchto vyšších dávek vykazovali juvenilní potkani zpomalení růstu, učení a vývojových parametrů. Tyto účinky byly považovány za pravděpodobně spojené se sníženou tělesnou hmotností a zesílenými farmakologickými účinky zonisamidu při maximální tolerované dávce.

Při expozici dávkám ekvivalentním maximální terapeutické dávce u člověka byl u potkanů pozorován snížený počet žlutých tělísek a implantačních míst; při expozici trojnásobně vyšším dávkám byl pozorován nepravidelný říjový cyklus a snížený počet živých plodů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky
Mikrokrystalická celulosa
Hydrogenovaný rostlinný olej
Natrium-lauryl-sulfát

Obal tobolky
Želatina

Oxid titaničitý (E171)
Šelak
Propylenglykol
Hydroxid draselný
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistry, balení po 14, 28, 56 a 84 tvrdých tobolkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai Limited,
European Knowledge Centre,
Mosquito Way,
Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN,
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/307/001
EU/1/04/307/005
EU/1/04/307/002
EU/1/04/307/013

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. března.2005
Datum posledního prodloužení registrace: 21. prosince 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zonegran 50 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje zonisamidum 50 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Bílé neprůhledné tělo a šedé neprůhledné víčko potištěné logem a nápisem „ZONEGRAN 50“ v černé barvě.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zonegran je indikován jako:
- monoterapie k léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou epilepsií (viz bod 5.1);
- přídatná terapie k léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování – dospělí

Zvyšování dávek a jejich udržování
Zonegran lze užívat v monoterapii nebo přidat ke stávající terapii u dospělých pacientů. Dávka se má titrovat na základě klinického účinku. Doporučené zvyšující se a udržovací dávky jsou uvedeny v tabulce č. 1. Někteří pacienti, zejména ti, kteří neužívají léčiva indukující CYP3A4, mohou reagovat na dávky nižší.

Vysazení
Pokud má být léčba přípravkem Zonegran ukončena, má vysazení probíhat postupně (viz bod 4.4). V klinických studiích u dospělých pacientů se používalo snížení dávky o 100 mg v týdenních intervalech se souběžnou úpravou dávek dalších antiepileptik (pokud to bylo nezbytné).

Tabulka č. 1 Dospělí pacienti – doporučené schéma zvyšování dávek a jejich udržování

Léčebné schéma	**Fáze titrace**			**Obvyklá udržovací dávka**
Monoterapie – nově diagnostikovaní dospělí pacienti	**1. + 2. týden**	**3. + 4. týden**	**5. + 6. týden**	300 mg denně (jednou denně). Při potřebě vyšších dávek: zvyšování ve dvoutýdenních intervalech o 100 mg až na maximum 500 mg.
	100 mg/den (jednou denně)	200 mg/den (jednou denně)	300 mg/den (jednou denně)	
Přídatná terapie – s léčivy indukujícími CYP3A4 (viz bod 4.5)	**1. týden**	**2. týden**	**3. až 5. týden**	300 až 500 mg denně (jednou denně nebo rozděleno do dvou dávek).
	50 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	100 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	Zvyšování v týdenních intervalech o 100 mg	
– bez léčiv indukujících CYP3A4 nebo s poruchou funkce ledvin nebo jater	**1. + 2. týden**	**3. + 4. týden**	**5. až 10. týden**	300 až 500 mg denně (jednou denně nebo rozděleno do dvou dávek). Někteří pacienti mohou reagovat na nižší dávky.
	50 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	100 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	Zvyšování ve dvoutýdenních intervalech až o 100 mg	

Všeobecná doporučení týkající se dávkování přípravku Zonegran u zvláštních populací pacientů

Pediatrická populace (ve věku 6 let a starší)

Zvyšování dávek a jejich udržování
U pediatrických pacientů ve věku 6 let a starších je nutné Zonegran přidat ke stávající terapii. Dávka se má titrovat na základě klinického účinku. Doporučené zvyšující se a udržovací dávky jsou uvedeny v tabulce č. 2. Někteří pacienti, zejména ti, kteří neužívají léčiva indukující CYP3A4, mohou reagovat na dávky nižší.

Lékaři mají upozornit pediatrické pacienty a jejich rodiče/pečovatele na výstražný rámeček pro pacienta (v příbalové informaci) týkající se prevence úpalu (viz bod 4.4: Pediatrická populace).

Tabulka č. 2 Pediatrická populace (ve věku 6 let a starší) – doporučené schéma zvyšování dávek a jejich udržování

Léčebné schéma	**Fáze titrace**		**Obvyklá udržovací dávka**	
Přídatná terapie – s léčivy indukujícími CYP3A4 (viz bod 4.5)	**1. týden**	**2. až 8. týden**	**Pacienti s hmotností 20 až 55 kg[a]**	**Pacienti s hmotností > 55 kg**
	1 mg/kg/den (jednou denně)	Zvyšování v **týdenních intervalech** o 1 mg/kg	6 až 8 mg/kg/den (jednou denně)	300–500 mg/den (jednou denně)
– bez léčiv indukujících CYP3A4	**1. + 2. týden**	**≥ 3. týden**	6 až 8 mg/kg/den (jednou denně)	300–500 mg/den (jednou denně)
	1 mg/kg/den (jednou denně)	Zvyšování v **dvoutýdenních intervalech** o 1 mg/kg		

Poznámka:

a. Aby bylo zajištěno dosažení terapeutické dávky, je nutné sledovat hmotnost dítěte a při změnách hmotnosti u pacientů s hmotností do 55 kg upravit dávku. Schéma dávkování je 6-8 mg/kg/den až do maximální dávky 500 mg/den.

Bezpečnost a účinnost přípravku Zonegran u dětí ve věku do 6 let nebo s hmotností nižší než 20 kg nebyla dosud stanovena.

Klinické studie poskytují omezené údaje o pacientech s tělesnou hmotností nižší než 20 kg. Proto se děti ve věku 6 let a starší s tělesnou hmotností nižší než 20 kg mají léčit opatrně.

Za použití komerčně dostupných sil tobolek přípravku Zonegran není vždy možné přesně docílit vypočítané dávky. V těchto případech se proto doporučuje zaokrouhlit celkovou dávku přípravku Zonegran nahoru nebo dolů na nejbližší možnou dávku, které lze dosáhnout za použití komerčně dostupných sil tobolek přípravku Zonegran (25 mg, 50 mg a 100 mg).

Vysazení
Pokud má být léčba přípravkem Zonegran ukončena, má vysazení probíhat postupně (viz bod 4.4). V klinických studiích u pediatrických pacientů se titrace dávky uskutečnila snižováním dávky v týdenních intervalech o 2 mg/kg (tj. v souladu se schématem uvedeným v tabulce č. 3).

Tabulka č. 3 Pediatrická populace (ve věku 6 let a starší) – doporučené schéma snižování dávek

Hmotnost	**Snižování v týdenních intervalech o:**
20–28 kg	25 až 50 mg/den*
29–41 kg	50 až 75 mg/den*
42–55 kg	100 mg/den*
> 55 kg	100 mg/den*

Poznámka:
* Všechny dávky se podávají jednou denně.

Starší pacienti

Při zahájení léčby u starších pacientů je třeba postupovat opatrně, protože jsou k dispozici jen omezené informace o použití přípravku Zonegran u těchto pacientů. Předepisující lékaři mají rovněž vzít v úvahu bezpečnostní profil přípravku Zonegran (viz bod 4.8).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Léčbu pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba provádět s opatrností, protože o použití přípravku Zonegran u těchto pacientů jsou k dispozici jen omezené informace a mohla by být nezbytná pomalejší titrace přípravku Zonegran. Protože se zonisamid a jeho metabolity vylučují ledvinami, má být vysazen u pacientů, u nichž dojde k akutnímu renálnímu selhání nebo kde bude pozorováno klinicky významné trvalé zvýšení kreatininu v séru.

U osob s poruchou funkce ledvin byla renální clearance jednotlivých dávek zonisamidu v pozitivní korelaci s clearance kreatininu. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací zonisamidu byla vyšší o 35 % u osob s clearance kreatininu < 20 ml/min.

Pacienti s poruchou funkce jater

Použití u pacientů s poruchou funkce jater nebylo hodnoceno. Proto se použití u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nedoporučuje. Při léčbě pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater se musí postupovat opatrně a může být nezbytná pomalejší titrace přípravku Zonegran.

Způsob podání

Zonegran tvrdé tobolky jsou k perorálnímu podání.

Vliv jídla

Zonegran se může užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na sulfonamidy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vyrážka neznámého původu

V souvislosti s léčbou přípravkem Zonegran se vyskytují závažné vyrážky, včetně případů Stevens-Johnsonova syndromu.

Je nutno zvážit vysazení přípravku Zonegran u pacientů, u nichž se objeví vyrážka neznámého původu. Všichni pacienti, u nichž se objeví vyrážka během užívání přípravku Zonegran, musí být pod pečlivým dohledem a zvýšená pozornost musí být věnována těm pacientům, kteří užívají současně jiná antiepileptika, jež mohou nezávisle (sama o sobě) vyvolávat kožní vyrážku.

Záchvaty z vysazení

V souladu se současnou klinickou praxí se vysazení přípravku Zonegran u pacientů s epilepsií musí provádět postupným snižováním dávky, aby se snížila pravděpodobnost záchvatů z vysazení přípravku. V situacích, kdy byl za účelem dosažení monoterapie přípravkem Zonegran tento přípravek přidán ke stávající terapii a bylo dosaženo kontroly nad záchvaty, neexistují dostatečné údaje pro vysazování souběžně podávaných antiepileptik. Proto se musí vysazování souběžně podávaných antiepileptik provádět opatrně.

Reakce na sulfonamid

Zonegran je derivátem benzisoxazolu, který obsahuje sulfonamidovou skupinu. Závažné, imunitně zprostředkované nežádoucí reakce, které jsou spojovány s léčivými přípravky obsahujícími sulfonamidovou skupinu, zahrnují vyrážku, alergickou reakci a závažné hematologické poruchy včetně aplastické anémie, která může být ve velmi vzácných případech fatální.

Byly hlášeny případy agranulocytózy, trombocytopenie, leukopenie, aplastické anémie, pancytopenie a leukocytózy. K posouzení případné souvislosti mezi dávkou, dobou trvání léčby a těmito účinky není dostatek informací.

Akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

U dospělých a pediatrických pacientů, kterým byl podáván zonisamid, byl hlášen syndrom akutní myopie provázený sekundárním glaukomem s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují akutní nástup snížené zrakové ostrosti a/nebo bolest oka. Oftalmologické nálezy mohou zahrnovat myopii, snižování hloubky přední komory, oční hyperemii (zarudnutí) a zvýšený nitrooční tlak. Tento syndrom může souviset se supraciliární efuzí, jejímž důsledkem je přední dislokace čočky a duhovky, a se sekundárním glaukomem s uzavřeným úhlem. Příznaky se mohou vyskytnout v řádu hodin až týdnů od začátku léčby. Léčba zahrnuje ukončení podávání zonisamidu tak rychle, jak je to dle úsudku ošetřujícího lékaře možné, a příslušná opatření na snížení nitroočního tlaku. Neléčený zvýšený nitrooční tlak jakéhokoliv původu může vést k závažným následkům, včetně trvalé ztráty zraku. Při léčbě pacientů s poruchami oka v anamnéze je třeba při léčbě zonisamidem postupovat s opatrností.

Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Rovněž v metaanalýze randomizovaných, placebem kontrolovaných studií antiepileptik bylo prokázáno mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupné údaje nevylučují možnost zvýšeného rizika u přípravku Zonegran.

Proto je nutné u pacientů monitorovat známky sebevražedných myšlenek a chování a zvážit vhodnou léčbu. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) musí být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou péči, objeví-li se známky sebevražedných myšlenek a chování.

Ledvinové kameny

U některých pacientů, zejména u pacientů s predispozicí k nefrolitiáze, může být zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů a výskytu s tím spojených známek a příznaků, např. ledvinové koliky, bolesti ledvin nebo bolesti v boku. Nefrolitiáza může vést k chronickému poškození ledvin. Mezi rizikové faktory nefrolitiázy patří dřívější tvorba kamenů a nefrolitiáza a hyperkalciurie v rodinné anamnéze. Žádný z těchto rizikových faktorů není spolehlivým prediktorem tvorby kamenů v průběhu léčby zonisamidem. Dále mohou být vystaveni zvýšenému riziku pacienti užívající jiná léčiva spojovaná s nefrolitiázou. Zvýšený příjem tekutin a výdej moči může pomoci snížit riziko tvorby kamenů, zejména u pacientů s predisponujícími rizikovými faktory.

Metabolická acidóza

S léčbou přípravkem Zonegran je spojena hyperchloremická non-anion gap metabolická acidóza (tj. snížení sérových bikarbonátů pod normální referenční rozmezí při absenci chronické respirační alkalózy). Tato metabolická acidóza je způsobena ztrátou bikarbonátů ledvinami v důsledku inhibičního účinku zonisamidu na karboanhydrázu. Taková nerovnováha elektrolytů byla pozorována při užívání přípravku Zonegran v placebem kontrolovaných klinických studiích a v období po uvedení přípravku na trh. Metabolická acidóza vyvolaná zonisamidem se zpravidla vyskytuje v rané fázi léčby, nicméně objevit se může kdykoli během léčby. Úbytky bikarbonátů jsou obvykle nízké až střední (průměrný pokles zhruba o 3,5 mEq/l při denních dávkách 300 mg u dospělých); vzácně se u pacientů

mohou objevit závažnější úbytky. Podmínky nebo terapie, které jsou predispozicí pro acidózu (např. onemocnění ledvin, závažné respirační poruchy, status epilepticus, průjem, chirurgické zákroky, ketogenní dieta nebo léčivé přípravky), mohou přispívat k účinku zonisamidu na snížení bikarbonátů.

Zdá se, že riziko metabolické acidózy indukované zonisamidem je častější a závažnější u mladších pacientů. U pacientů užívajících zonisamid, u nichž jsou přítomny okolnosti, které mohou zvýšit riziko acidózy, nebo u nichž existuje zvýšené riziko nežádoucích následků metabolické acidózy, a u pacientů s příznaky svědčícími pro metabolickou acidózu je třeba provést patřičné vyšetření a monitorování sérového bikarbonátu. Pokud se metabolická acidóza rozvine a přetrvává, je třeba zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby přípravkem Zonegran (za použití postupného vysazování nebo snižování terapeutických dávek), protože se může rozvinout osteopenie.
Pokud je navzdory přetrvávající metabolické acidóze učiněno rozhodnutí pokračovat v léčbě přípravkem Zonegran, je třeba zvážit alkalizující léčbu.

Při podávání přípravku Zonegran dospělým pacientům, kteří jsou současně léčeni inhibitory karboanhydrázy, například topiramátem nebo acetazolamidem, by se mělo postupovat opatrně, protože neexistuje dostatek údajů pro vyloučení farmakodynamické interakce (viz také bod 4.4 Pediatrická populace a bod 4.5).

Úpal

Zvláště u pediatrických pacientů byly hlášeny případy sníženého pocení a zvýšené tělesné teploty (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 Pediatrická populace). U dospělých pacientů je nutné postupovat opatrně v případě, kdy je Zonegran předepisován s jinými léčivými přípravky, které pacienty predisponují k potížím spojeným s působením tepla; do této skupiny patří inhibitory karboanhydrázy a léčivé přípravky s anticholinergní aktivitou (viz také bod 4.4 Pediatrická populace).

Pankreatitida

U pacientů užívajících Zonegran, u nichž se objevily klinické známky a příznaky pankreatitidy, se doporučuje sledovat hladiny pankreatické lipázy a amylázy. Jestliže je pankreatitida zjevná, přičemž neexistuje další zřejmá příčina, doporučuje se zvážit vysazení přípravku Zonegran a zahájit příslušnou léčbu.

Rhabdomyolýza

U pacientů užívajících Zonegran, u nichž se objevují závažná bolest svalů a/nebo slabost za přítomnosti či nepřítomnosti horečky, se doporučuje, aby byly vyhodnoceny markery poškození svalů, zahrnující sérové hladiny kreatinfosfokinázy a aldolázy. Jsou-li zvýšeny, přičemž neexistuje další zřejmá příčina, například trauma nebo záchvaty grand mal, doporučuje se zvážit vysazení přípravku Zonegran a zahájit příslušnou léčbu.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Zonegran a ještě po dobu jednoho měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6). Lékaři, kteří léčí pacientky přípravkem Zonegran, se mají snažit zajistit, aby tyto pacientky užívaly odpovídající antikoncepci, a na základě svého klinického úsudku rozhodnout, zda jsou perorální kontraceptiva vhodná nebo složky perorálních kontraceptiv vhodné pro klinický stav každé pacientky.

Tělesná hmotnost

Zonegran může způsobit pokles tělesné hmotnosti. Jestliže pacient ztrácí tělesnou hmotnost nebo má podváhu během užívání tohoto léku, je možné uvažovat o potravinovém doplňku nebo zvýšení příjmu potravy. Pokud dojde k podstatnému nežádoucímu úbytku tělesné hmotnosti, mělo by se zvážit vysazení přípravku Zonegran. Pokles tělesné hmotnosti je potenciálně závažnější u dětí (viz bod 4.4 Pediatrická populace).

Pediatrická populace

Upozornění a opatření uvedená výše lze uplatnit také u dospívajících a pediatrických pacientů. Upozornění a opatření uvedená níže jsou důležitější pro pediatrické a dospívající pacienty.

Úpal a dehydratace

Prevence přehřátí a dehydratace u dětí

Zonegran může u dětí způsobovat snížené pocení a přehřátí. Pokud se tento stav neléčí, může vést k poškození mozku a úmrtí dítěte. Děti jsou nejvíce ohroženy zvláště za horkého počasí.

Jestliže dítě užívá přípravek Zonegran:
- je třeba dítě ochlazovat, zvláště za horkého počasí,
- dítě se musí vyvarovat velké fyzické zátěže, zvláště za horkého počasí,
- dítě musí pít velké množství studené vody,
- dítě nesmí užívat žádné z těchto léků:

inhibitory karboanhydrázy (např. topiramát a acetazolamid) a anticholinergní látky (např. klomipramin, hydroxyzin, difenhydramin, haloperidol, imipramin, oxybutynin).

JESTLIŽE SE U DÍTĚTE VYSKYTNE KTERÝKOLI Z NÍŽE UVEDENÝCH PŘÍZNAKŮ, JE NUTNÉ OKAMŽITĚ VYHLEDAT LÉKAŘSKOU PÉČI:
Kůže je na dotek velmi horká a dítě se potí málo nebo vůbec, nebo dítě začne být zmatené, má svalové křeče, rychleji mu tluče srdce nebo zrychleně dýchá.

- Odveďte dítě na chladné, stinné místo.
- Chlaďte kůži dítěte vodou.
- Dejte dítěti napít studené vody.

Zvláště u pediatrických pacientů byly hlášeny případy sníženého pocení a zvýšené tělesné teploty. V některých případech byl diagnostikován úpal vyžadující hospitalizaci. Byl hlášen úpal vyžadující hospitalizaci s následkem smrti. Většina těchto případů byla hlášena v obdobích teplého počasí. Lékaři musí pacienty a jejich pečovatele informovat o potenciální závažnosti úpalu, o situacích, v nichž může k přehřátí dojít, a také o krocích, které je nutné podniknout v případě výskytu jakýchkoli známek či příznaků. Je nutné varovat pacienty nebo osoby, jež o ně pečují, aby udržovali hydrataci organismu a vyvarovali se působení nadměrných teplot a namáhavé fyzické činnosti v závislosti na stavu pacienta. Lékaři, kteří lék předepisují, mají upozornit pediatrické pacienty a jejich rodiče/pečovatele na pokyny uvedené v příbalové informaci, týkající se prevence úpalu a přehřátí u dětí. V případě známek nebo příznaků dehydratace, oligohidrózy nebo zvýšené tělesné teploty je nutné zvážit vysazení přípravku Zonegran.

Zonegran se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými léčivými přípravky, které predisponují pacienta k poruchám souvisejícím s teplem; mezi takové léky patří inhibitory karboanhydrázy a léčivé přípravky s anticholinergní aktivitou.

Tělesná hmotnost
Pokles tělesné hmotnosti vedoucí ke zhoršení celkového stavu a selhání antiepileptické léčby byl spojen s fatálním průběhem (viz bod 4.8). Zonegran se nedoporučuje u pediatrických pacientů, kteří mají podváhu (definice kategorií BMI upravené podle věku dle WHO) nebo mají sníženou chuť k jídlu.

Výskyt poklesu tělesné hmotnosti je stejný napříč věkovými skupinami (viz bod 4.8); vzhledem k potenciální závažnosti poklesu tělesné hmotnosti u dětí je však nutné sledovat u této populace hmotnost. Pokud se tělesná hmotnost pacienta nezvyšuje v souladu s růstovými grafy, je nutné zvážit použití potravinových doplňků nebo zvýšení příjmu potravy; jinak je nutné Zonegran vysadit.

Klinické studie poskytují omezené údaje o pacientech s tělesnou hmotností nižší než 20 kg. Proto se děti ve věku 6 let a starší s tělesnou hmotností nižší než 20 kg mají léčit opatrně. Dlouhodobý účinek poklesu tělesné hmotnosti na růst a vývoj v pediatrické populaci není znám.

Metabolická acidóza
Zdá se, že riziko metabolické acidózy indukované zonisamidem je častější a závažnější u pediatrických a dospívajících pacientů. V této populaci se má provádět příslušné hodnocení a monitorování hladin sérového bikarbonátu (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 – Metabolická acidóza; informace o výskytu nízkého bikarbonátu jsou uvedeny v bodě 4.8). Dlouhodobý účinek nízkých hladin bikarbonátu na růst a vývoj není znám.

Zonegran se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými inhibitory karboanhydrázy, např. topiramátem a acetazolamidem (viz bod 4.5).

Ledvinové kameny
U pediatrických pacientů se objevily ledvinové kameny (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 Ledvinové kameny).
U některých pacientů, zejména u pacientů s predispozicí k nefrolitiáze, může být zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů a výskytu s tím spojených známek a příznaků, např. ledvinové koliky, bolesti ledvin nebo bolesti v boku. Nefrolitiáza může vést k chronickému poškození ledvin. Mezi rizikové faktory nefrolitiázy patří dřívější tvorba kamenů a nefrolitiáza a hyperkalciurie v rodinné anamnéze. Žádný z těchto rizikových faktorů není spolehlivým prediktorem tvorby kamenů v průběhu léčby zonisamidem.
Zvýšený příjem tekutin a výdej moči může napomoci při snížení rizika tvorby kamenů, zejména u pacientů s predisponujícími rizikovými faktory. Vyšetření ledvin ultrazvukem se má provádět dle uvážení lékaře. V případě, že se zjistí přítomnost ledvinových kamenů, je nutné Zonegran vysadit.

Dysfunkce jater
U pediatrických a dospívajících pacientů se objevily zvýšené hladiny hepatobiliárních parametrů, např. alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST), gamaglutamyltransferázy (GGT) a bilirubinu. U pozorovaných hodnot nad horní hranicí normálu nebyla nalezena žádná souvislost. Pokud však existuje podezření na jaterní příhodu, je nutné zhodnotit funkci jater a zvážit vysazení přípravku Zonegran.

Kognitivní funkce
Kognitivní porucha byla u pacientů trpících epilepsií spojena se základní patologií a/nebo s podáváním antiepileptické léčby. V placebem kontrolované studii zonisamidu provedené u pediatrických a dospívajících pacientů byla část pacientů s kognitivní poruchou numericky větší ve skupině se zonisamidem než ve skupině s placebem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek přípravku Zonegran na enzymy cytochromu P450

V *in vitro* studiích s použitím lidských jaterních mikrozomů byla při hladinách zonisamidu přibližně dvojnásobných nebo vyšších, než jsou klinicky významné sérové hladiny nenavázaného zonisamidu, prokázána nulová nebo malá (< 25 %) inhibice izoenzymů 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A4 cytochromu P450. Proto se nepředpokládá, že by Zonegran ovlivňoval farmakokinetiku jiných léčivých přípravků prostřednictvím mechanismů zprostředkovaných cytochromem P450, jak bylo prokázáno *in vivo* u karbamazepinu, fenytoinu, ethinylestradiolu a desipraminu.

Potenciál přípravku Zonegran k ovlivňování dalších léčivých přípravků

Antiepileptika
U pacientů s epilepsií nevedlo podávání přípravku Zonegran v ustáleném stavu ke klinicky významným farmakokinetickým účinkům na karbamazepin, lamotrigin, fenytoin nebo valproát sodný.

Perorální kontraceptiva
V klinických studiích u zdravých subjektů podávání přípravku Zonegran v ustáleném stavu neovlivnilo sérové koncentrace ethinylestradiolu ani norethisteronu kombinovaného perorálního kontraceptiva.

Inhibitory karboanhydrázy
Zonegran se má používat opatrně u dospělých pacientů léčených současně inhibitory karboanhydrázy, např. topiramátem a acetazolamidem, z důvodu nedostatku údajů pro vyloučení možných farmakodynamických interakcí (viz bod 4.4).

Zonegran se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými inhibitory karboanhydrázy, např. topiramátem a acetazolamidem (viz bod 4.4 Pediatrická populace).

P-gp substrát
Studie *in vitro* prokazuje, že zonisamid je slabým inhibitorem P-gp (MDR1) s IC_{50} 267 μmol/l a zonisamid má teoretický potenciál ovlivňovat farmakokinetiku látek, které jsou substráty P-gp. Při zahájení nebo ukončení léčby zonisamidem, případně při změně dávky zonisamidu, u pacientů, kterým jsou rovněž podávány léčivé přípravky, které jsou P-gp substráty (např. digoxin, chinidin), se doporučuje postupovat opatrně.

Potenciální interakce léčivých přípravků ovlivňujících Zonegran

V klinických studiích nemělo současné podávání lamotriginu zjevný účinek na farmakokinetiku zonisamidu. Kombinace přípravku Zonegran s jinými léčivými přípravky, které mohou vést ke vzniku urolitiázy, může zvýšit riziko vzniku ledvinových kamenů; proto je třeba vyvarovat se současného podávání takových léčivých přípravků.

Zonisamid je částečně metabolizován CYP3A4 (redukční štěpení) a rovněž N-acetyltransferázami a konjugací s kyselinou glukuronovou. Proto látky, které mohou indukovat či inhibovat tyto enzymy, mohou ovlivňovat farmakokinetiku zonisamidu:

- Indukce enzymu: Expozice zonisamidu je nižší u epileptických pacientů užívajících léčivé přípravky indukující CYP3A4, například fenytoin, karbamazepin a fenobarbital. Je nepravděpodobné, že tyto účinky budou klinicky významné při přidání přípravku Zonegran k existující terapii; ovšem mohou nastat změny v koncentracích zonisamidu, jestliže dojde k vysazení dalších antiepileptik indukujících CYP3A4 nebo jiných léčivých přípravků, úpravě jejich dávky či zahájení jejich podávání, a může být nutná úprava dávky přípravku Zonegran. Rifampicin je silným induktorem CYP3A4. Bude-li společné podávání nezbytné, má být pacient bedlivě sledován a dávka přípravku Zonegran a dalších substrátů CYP3A4 se má upravit podle potřeby.

- Inhibice CYP3A4: Na základě klinických údajů se zdá, že známé specifické a nespecifické inhibitory CYP3A4 nemají žádný klinicky významný účinek na farmakokinetické parametry expozice zonisamidu. Podávání ketokonazolu (400 mg/den) nebo cimetidinu (1200 mg/den) za ustáleného stavu nemělo klinicky významné účinky na farmakokinetiku jedné dávky zonisamidu podané zdravým jedincům. Proto při společném podávání se známými inhibitory CYP3A4 pravděpodobně nebude nutná úprava dávkování přípravku Zonegran.

Pediatrická populace
Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Zonegran a ještě po dobu jednoho měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Zonegran těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Zonegran smí být během těhotenství podáván pouze, pokud je to podle názoru lékaře nezbytně nutné, a pouze v případě, kdy se potenciální prospěch považuje za takový, aby ospravedlnil riziko pro plod. U pacientek plánujících těhotenství je třeba znovu prověřit nezbytnost antiepileptické léčby. Jestliže bude Zonegran předepsán, doporučuje se pečlivé sledování pacientek.

Ženy, u nichž je pravděpodobné, že otěhotní, se mají obrátit na specialistu, aby bylo možné zvolit optimální léčbu během těhotenství. Ženy ve fertilním věku mají být poučeny specialistou ohledně možných účinků přípravku Zonegran na plod a před započetím léčby mají být s pacientkou projednána rizika v poměru k výhodám. U potomků matek léčených antiepileptiky je riziko vrozené vady zvýšeno 2-3krát. Mezi nejčastěji hlášené vady patří rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a defekt neurální trubice. Léčba několika antiepileptiky najednou může být spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie.

Antiepileptická léčba se nemá ukončovat náhle, protože to může vést k propuknutí záchvatů, které by mohly mít závažné následky pro matku i dítě.

Kojení

Zonisamid se vylučuje do lidského mateřského mléka; koncentrace v mateřském mléce je podobná koncentraci v plazmě matky. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Zonegran. Kvůli dlouhé retenční době zonisamidu v lidském organismu se kojení nesmí obnovit dříve než za jeden měsíc od ukončení léčby přípravkem Zonegran.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné klinické údaje týkající se účinků zonisamidu na fertilitu u člověka. Studie se zvířaty prokázaly změny parametrů fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Avšak vzhledem k tomu, že někteří pacienti mohou trpět ospalostí nebo mít problémy s koncentrací, zejména na počátku léčby nebo po zvýšení dávky, musí být pacienti upozorněni na to, aby postupovali opatrně během činností vyžadujících vysoký stupeň bdělosti, např. při řízení vozidel či obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích byl Zonegran podáván více než 1200 pacientům, více než 400 z nich užívalo Zonegran alespoň 1 rok. Dále existují rozsáhlé zkušenosti se zonisamidem v Japonsku po jeho uvedení na trh od roku 1989 a v USA od roku 2000.

Je nutné uvést, že Zonegran je derivátem benzisoxazolu, který obsahuje sulfonamidovou skupinu. Závažné imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, které jsou spojovány s léčivými přípravky obsahujícími sulfonamidovou skupinu, zahrnují vyrážku, alergickou reakci a závažné hematologické poruchy včetně aplastické anémie, která může být velmi vzácně fatální (viz bod 4.4).

Nejčastějšími nežádoucími účinky v kontrolovaných studiích přídatné terapie byly somnolence, závrať a anorexie. Nejčastějšími nežádoucími účinky v randomizované, kontrolované studii monoterapie

porovnávající zonisamid s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním byly snížená hladina bikarbonátů, snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti. Incidence výrazně abnormálně nízkých hladin bikarbonátů v séru (pokles na méně než 17 mEq/l a o více než 5 mEq/l) byla 3,8 %. Incidence výrazného poklesu tělesné hmotnosti o 20 % a více byla 0,7 %.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky spojené s přípravkem Zonegran zjištěné v klinických studiích a v rámci sledování po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v následující tabulce. Četnosti výskytu jsou uspořádány podle následujícího schématu:

velmi časté	≥ 1/10
časté	≥ 1/100 až < 1/10
méně časté	≥ 1/1 000 až < 1/100
vzácné	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
velmi vzácné	< 1/10 000
není známo	z dostupných údajů nelze určit

Tabulka č. 4 Nežádoucí účinky spojené s přípravkem Zonegran zjištěné v klinických studiích přídatné léčby a v rámci sledování po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Velmi vzácné**
Infekce a infestace			Pneumonie Infekce močového traktu	
Poruchy krve a lymfatického systému		Ekchymóza		Agranulocytóza Aplastická anémie Leukocytóza Leukopenie Lymfadenopatie Pancytopenie Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita		Syndrom lékem indukované přecitlivělosti Vyrážka po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		Hypokalémie	Metabolická acidóza Renální tubulární acidóza
Psychiatrické poruchy	Agitace Iritabilita Stav zmatenosti Deprese	Afektivní labilita Anxieta Nespavost Psychotická porucha	Zlost Agrese Sebevražedné myšlenky Pokus o sebevraždu	Halucinace
Poruchy nervového systému	Ataxie Závrať Porucha paměti Somnolence	Bradyfrenie Porucha pozornosti Nystagmus Parestézie Porucha řeči Třes	Konvulze	Amnézie Kóma Záchvat grand mal Myastenický syndrom Maligní neuroleptický syndrom Status epilepticus

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Velmi vzácné**
Poruchy oka	Diplopie			Glaukom s uzavřeným úhlem Bolest oka Myopie Rozmazané vidění Snížená zraková ostrost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Dyspnoe Aspirační pneumonie Respirační porucha Hypersenzitivní pneumonitida
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha Zácpa Průjem Dyspepsie Nauzea	Zvracení	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest			Cholecystitida Cholelitiáza	Hepatocelulární poškození
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka Pruritus Alopecie		Anhidróza Multiformní erytém Stevens-Johnsonův syndrom Toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest		Nefrolitiáza	Močové kameny	Hydronefróza Renální selhání Abnormality moče
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava Onemocnění podobné chřipce Pyrexie Periferní edém		
Vyšetření	Snížená hladina bikarbonátu	Snížená tělesná hmotnost		Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina kreatininu v krvi Zvýšená hladina močoviny v krvi Abnormální jaterní testy
Poranění, otravy a procedurální komplikace				Úpal

Navíc byly zaznamenány izolované případy náhlého neobjasněného úmrtí u pacientů s epilepsií (s*udden unexplained death in epilepsy patients*, SUDEP), kteří užívali Zonegran.

Tabulka č. 5 Nežádoucí účinky v randomizované, kontrolované studii monoterapie porovnávající zonisamid s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA†)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**
Infekce a infestace			Infekce močového traktu Pneumonie
Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie Trombocytopenie
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu	Hypokalémie
Psychiatrické poruchy		Agitace Deprese Nespavost Změny nálad Anxieta	Stav zmatenosti Akutní psychóza Agrese Sebevražedné myšlenky Halucinace
Poruchy nervového systému		Ataxie Závrať Porucha paměti Somnolence Bradyfrenie Porucha pozornosti Parestézie	Nystagmus Porucha řeči Třes Konvulze
Poruchy oka		Diplopie	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Respirační porucha
Gastrointestinální poruchy		Zácpa Průjem Dyspepsie Nauzea Zvracení	Bolest břicha
Poruchy jater a žlučových cest			Akutní cholecystitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka	Pruritus Ekchymóza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava Pyrexie Podrážděnost	
Vyšetření	Snížená hladina bikarbonátu	Snížená tělesná hmotnost Zvýšená hladina kreatininfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina alaninaminotransferázy Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Abnormální vyšetření moči

† MedDRA verze 13.1

Další informace o zvláštních populacích:

Starší pacienti
Sdružená analýza údajů o bezpečnosti u 95 starších osob prokázala relativně vyšší frekvenci hlášení periferního edému a pruritu ve srovnání s dospělou populací.

Zhodnocení údajů po uvedení přípravku na trh naznačuje, že pacienti ve věku 65 let nebo starší udávají vyšší frekvenci výskytu následujících příhod v porovnání s obecnou populací: Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a syndrom hypersenzitivity vyvolaný léčivem (*drug induced hypersensitivity syndrome*, DIHS).

Pediatrická populace
Profil nežádoucích příhod zonisamidu u pediatrických pacientů ve věku 6 až 17 let v placebem kontrolovaných klinických studiích odpovídal profilu nežádoucích příhod zonisamidu u dospělých. Mezi 465 subjekty v pediatrické databázi bezpečnosti (včetně dalších 67 subjektů z prodloužené fáze kontrolovaného klinického hodnocení) bylo 7 případů úmrtí (1,5 %; 14,6/1 000 pacientoroků): 2 případy status epilepticus, z nichž jeden souvisel se závažným poklesem hmotnosti (10 % za 3 měsíce) u subjektu s podváhou a následnou neschopností užívat léky; 1 případ poranění/hematomu hlavy a 4 případy úmrtí u subjektů s dříve existujícím funkčním neurologickým deficitem z různých příčin (2 případy sepse/orgánového selhání vyvolaných pneumonií, 1 případ SUDEP a 1 případ poranění hlavy). Celkem 70,4 % pediatrických pacientů, kteří dostávali zonisamid v kontrolované studii nebo v jejím nezaslepeném prodloužení, mělo alespoň jednou hodnotu bikarbonátu nižší než 22 mmol/l, vyžadující léčbu. Hladina bikarbonátu byla nízká také dlouho (medián 188 dní). Sdružená analýza údajů o bezpečnosti u 420 pediatrických subjektů (183 subjektů ve věku 6 až 11 let a 237 subjektů ve věku 12 až 16 let s průměrnou dobou expozice přibližně 12 měsíců) prokázala relativně vyšší frekvenci hlášení pneumonie, dehydratace, sníženého pocení, abnormálních jaterních testů, zánětu středního ucha, faryngitidy, sinusitidy a infekcí horních cest dýchacích, kašle, epistaxe a rinitidy, bolesti břicha, zvracení, vyrážky, ekzému a horečky ve srovnání s dospělou populací (zejména u subjektů ve věku do 12 let) a s nízkou incidencí amnézii, zvýšenou hladinu kreatininu, lymfadenopatii a trombocytopenii. Incidence poklesu tělesné hmotnosti o 10 % nebo více byla 10,7 % (viz bod 4.4). U některých případů poklesu tělesné hmotnosti byl opožděný přechod k dalšímu Tannerovu stadiu a opožděné zrání kostí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Objevily se případy náhodného a úmyslného předávkování u dospělých a pediatrických pacientů. V některých případech byla předávkování asymptomatická, zejména pokud neprodleně došlo ke zvracení nebo byla provedena laváž. V některých případech bylo předávkování následováno příznaky, např. somnolencí, nauzeou, gastritidou, nystagmem, myoklonií, kómatem, bradykardií, sníženou funkcí ledvin, hypotenzí a respirační depresí. Velmi vysoká plazmatická koncentrace zonisamidu 100,1 µg/ml byla zaznamenána přibližně 31 hodin poté, co se pacient předávkoval přípravkem Zonegran a klonazepamem. Pacient upadl do kómatu a nastala u něho respirační deprese, ale za pět dní nabyl znovu vědomí bez následků.

Léčba

Nejsou k dispozici žádná specifická antidota pro předávkování přípravkem Zonegran. Při podezření na nedávné předávkování může být indikováno vyprázdnění žaludku gastrickou laváží nebo vyvoláním zvracení za obvyklých opatření k ochraně dýchacích cest. Je indikována všeobecná podpůrná péče včetně častého monitorování vitálních funkcí a pečlivého sledování. Zonisamid má dlouhý eliminační poločas, proto mohou jeho účinky přetrvávat. I když nebyla hemodialýza formálně testována jako léčba při předávkování, snižovala hemodialýza plazmatické koncentrace zonisamidu u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin a může být považována za léčbu předávkování, je-li léčba klinicky indikována.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX15

Zonisamid je derivátem benzisoxazolu. Je to antiepileptikum se slabou aktivitou karboanhydrázy *in vitro*. Chemicky není příbuzný s dalšími antiepileptiky.

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku zonisamidu není plně objasněn, ale zdá se, že působí na napěťově řízené natriové a kalciové kanály, čímž přeruší synchronizované výboje neuronů, sníží šíření výbojů a přeruší následnou epileptickou aktivitu. Zonisamid má rovněž modulační účinek na inhibici neuronů zprostředkovanou GABA.

Farmakodynamické účinky

Antikonvulzivní aktivita zonisamidu byla vyhodnocována v celé řadě modelů u několika živočišných druhů s indukovanými či přirozenými záchvaty a ukázalo se, že v těchto modelech zonisamid působí jako širokospektrální antiepileptikum. Zonisamid zamezuje křečím vyvolaným maximálním elektrošokem a omezuje šíření záchvatu včetně propagace záchvatů z kortexu do subkortikálních struktur a potlačuje ložisko epileptogenní aktivity. Na rozdíl od fenytoinu a karbamazepinu však zonisamid působí přednostně na záchvaty vznikající v kortexu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Monoterapie u parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní

Účinnost zonisamidu v monoterapii byla stanovena v dvojitě zaslepené studii noninferiority s paralelními skupinami, v níž byl zonisamid srovnáván s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním u 583 dospělých pacientů s nově diagnostikovanými parciálními záchvaty se sekundárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty nebo bez nich. Pacienti byli randomizováni do skupin léčených karbamezapinem a zonisamidem po dobu až 24 měsíců v závislosti na jejich reakci. U pacientů byla provedena titrace na úvodní cílovou dávku 600 mg karbamazepinu nebo 300 mg zonisamidu. U pacientů, u nichž došlo k záchvatu, byla provedena titrace na další cílovou dávku, tj. 800 mg karbamazepinu nebo 400 mg zonisamidu. U pacientů, u nichž došlo k dalšímu záchvatu, byla provedena titrace na maximální cílovou dávku 1200 mg karbamazepinu nebo 500 mg zonisamidu. Pacienti, u nichž se neobjevil žádný záchvat po dobu 26 týdnů při úrovni cílové dávky, pokračovali v užívání této dávky po dalších 26 týdnů. Hlavní výsledky této studie jsou uvedeny v následující tabulce:

Tabulka č. 6 Výsledky týkající se účinnosti dle studie monoterapie 310

	Zonisamid	**Karbamazepin**		
n (ITT populace)	281	300		
Šest měsíců bez záchvatu			Rozdíl	$IS_{95\%}$
PP populace*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 %; 3,1 %
ITT populace	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 %; 1,4 %
≤ 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 %; 3,7 %
> 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 %; 5,6 %

	Zonisamid	Karbamazepin		
n (ITT populace)	281	300		
Dvanáct měsíců bez záchvatu				
PP populace	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	-17,2 %; 1,5 %
ITT populace	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	-16,1 %; 0,7 %
≤ 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 %; 1,3 %
> 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 %; 17,4 %
Podtyp záchvatu (6 měsíců bez záchvatu – PP populace)				
Všechny parciální	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 %; 0,0 %
Jednoduchý parciální	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 %; 14,7 %
Komplexní parciální	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 %; -5,9 %
Všechny generalizované tonicko-klonické	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 %; 6,0 %
Sekundární tonicko-klonické	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 %; 7,1 %
Generalizované tonicko-klonické	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 %; 10,5 %

PP = populace absolvující léčbu dle protokolu (*Per Protocol Population*); ITT = populace s léčebným záměrem (*Intent to Treat*)
*Primární cílový parametr

Přídatná terapie při léčbě dospělých pacientů s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní

U dospělých pacientů byla účinnost přípravku Zonegran prokázána ve 4 dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích v délce trvání 24 týdnů s dávkováním buď jednou či dvakrát denně. Tyto studie prokázaly, že medián snížení frekvence parciálních záchvatů souvisí s dávkou přípravku Zonegran při ustálené účinnosti v dávkách 300-500 mg denně.

Pediatrická populace

Přídatná terapie při léčbě dospívajících a pediatrických pacientů (ve věku 6 let a starších) s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní

U pediatrických pacientů (ve věku 6 let a starších) byla účinnost zonisamidu prokázána ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii, do které bylo zařazeno 207 subjektů. Doba léčby byla až 24 týdnů. Snížení frekvence výskytu záchvatů o 50 % nebo více oproti výchozí hodnotě v průběhu 12týdenního období se stabilní dávkou bylo pozorováno u 50 % subjektů léčených zonisamidem a u 31 % pacientů s placebem.

Zvláštní bezpečnostní témata, která vyplynula z pediatrických studií, byla: snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti, snížené hladiny bikarbonátu, zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů a dehydratace. Všechny tyto účinky, a zvláště pokles hmotnosti, mohou mít škodlivý vliv na růst a vývoj a mohou vést k celkovému zhoršení zdraví. Údaje o účincích na dlouhodobý růst a vývoj jsou omezené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Zonisamid je po perorálním podání téměř úplně absorbován, maximálních sérových nebo plazmatických koncentrací dosahuje obecně během 2 až 5 hodin po podání. Předpokládá se, že metabolismus prvního průchodu je zanedbatelný. Absolutní biologická dostupnost se odhaduje přibližně na 100 %. Perorální biologická dostupnost není ovlivněna potravou, ačkoliv dosažení maximálních plazmatických a sérových koncentrací může být opožděné.

Hodnoty plochy pod křivkou a maximální koncentrace zonisamidu se zvyšovaly téměř lineárně po jednorázové dávce v rozmezí dávek 100-800 mg a po opakovaných dávkách v rozmezí 100-400 mg jednou denně. Zvýšení za ustáleného stavu bylo mírně vyšší, než se na základě dávky očekávalo, pravděpodobně kvůli saturovatelné vazbě zonisamidu na erytrocyty. Ustáleného stavu bylo dosaženo během 13 dnů. V porovnání s jednorázovou dávkou se zaznamenává mírně vyšší akumulace, než by se očekávalo.

Distribuce

Zonisamid se ze 40-50 % váže na proteiny lidské plazmy, přičemž studie *in vitro* prokazují, že vazba není ovlivněna přítomností různých antiepileptik (tj. fenytoinu, fenobarbitalu, karbamazepinu a valproátu sodného). Zdánlivý distribuční objem je přibližně 1,1-1,7 l/kg u dospělých, což naznačuje, že zonisamid je značně distribuován do tkání. Poměr erytrocyty/plazma je přibližně 15 při nízkých koncentracích a přibližně 3 při vyšších koncentracích.

Biotransformace

Zonisamid je metabolizován primárně redukčním štěpením benzisoxazolového kruhu parentálního léčiva prostřednictvím CYP3A4, za vzniku 2-sulfamoylacetylfenolu (SMAP), a také N-acetylací. Parentální léčivo a SMAP mohou být navíc glukuronidovány. Metabolity, které nelze v plazmě detekovat, jsou bez antikonvulzivní aktivity. Neexistuje žádný důkaz toho, že zonisamid indukuje svůj vlastní metabolismus.

Eliminace

Zdánlivá clearance zonisamidu za ustáleného stavu po perorálním podání je přibližně 0,70 l/h a terminální eliminační poločas je přibližně 60 hodin za nepřítomnosti induktorů CYP3A4. Eliminační poločas nezávisel na dávce a nebyl ovlivněn opakovaným podáváním. Fluktuace sérových či plazmatických koncentrací v průběhu intervalu mezi dávkami je nízká (< 30 %). Hlavní cestou exkrece metabolitů zonisamidu a nezměněného léčiva je moč. Renální clearance nezměněného zonisamidu je relativně nízká (přibližně 3,5 ml/min), asi 15 až 30 % dávky se eliminuje v nezměněné podobě.

Linearita/nelinearita

Expozice zonisamidu se zvyšuje s časem přibližně po dobu 8 týdnů, dokud není dosaženo ustáleného stavu. Při porovnání stejné úrovně dávky se zdá, že jedinci s vyšší celkovou tělesnou hmotností mají nižší sérové koncentrace za ustáleného stavu, ale zdá se, že tento vliv je poměrně mírný. Věk (≥ 12 let) a pohlaví po úpravě na tělesnou hmotnost nemají žádný zjevný vliv na expozici zonisamidu u epileptických pacientů během užívání ustálené dávky. Při používání antiepileptik včetně induktorů CYP3A4 není nutné upravovat dávku.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Zonisamid snižuje průměrnou 28denní frekvenci záchvatů a pokles je úměrný (log-lineárně) průměrné koncentraci zonisamidu.

Zvláštní skupiny pacientů
U jedinců s poruchou funkce ledvin byla renální clearance jednorázových dávek zonisamidu v pozitivní korelaci s clearance kreatininu. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací zonisamidu byla zvýšená o 35 % u jedinců s clearance kreatininu < 20 ml/min (viz rovněž bod 4.2).

Pacienti s poruchou funkce jater: U pacientů s poruchou funkce jater nebyla farmakokinetika zonisamidu odpovídajícím způsobem studována.

Starší pacienti: Ve farmakokinetice nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly mezi mladými pacienty (21 až 40 let) a staršími pacienty (65 až 75 let).
Děti a dospívající (5 až 18 let): Omezené údaje naznačují, že farmakokinetika u dětí a dospívajících užívajících léčivo v ustálené dávce 1, 7 nebo 12 mg/kg denně, v rozdělených dávkách, je po úpravě na tělesnou hmotnost podobná farmakokinetice pozorované u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nálezy nezjištěné v klinických studiích, ale pozorované u psů při hladinách expozice podobných klinickému užívání, byly změny jater (zvětšení, tmavohnědé zabarvení, mírné zvětšení hepatocytů s koncentrickými lamelárními tělísky v cytoplazmě a vakuolizace cytoplazmy) spojované se zvýšeným metabolismem.

Zonisamid nebyl genotoxický a nemá kancerogenní potenciál.

Zonisamid způsoboval vývojové abnormality u myší, laboratorních potkanů a psů a měl letální účinek na embryo u opic, když byl podáván v období organogeneze, přičemž dávka zonisamidu a plazmatické hladiny u samic byly podobné nebo nižší než terapeutické hladiny u lidí.

Ve studii perorální toxicity s opakovanou dávkou u juvenilních potkanů byl při expozicích hladinám podobným hladinám zaznamenaných u pediatrických pacientů při maximální doporučené dávce pozorován pokles tělesné hmotnosti, změny histopatologických a klinických patologických parametrů ledvin a změny chování. Změny histopatologických a klinických patologických parametrů ledvin byly považovány za změny spojené s inhibicí karboanhydrázy zonisamidem. Při této hladině dávky byly účinky reverzibilní během zotavovacího období. Při vyšších dávkách (2-3násobné systémové expozici ve srovnání s terapeutickou expozicí) byly účinky na histopatologii ledvin závažnější a jen částečně reverzibilní. Většina nežádoucích účinků pozorovaných u juvenilních potkanů byla podobná nežádoucím účinkům pozorovaným ve studiích toxicity zonisamidu s opakovanou dávkou u dospělých potkanů, ale hyalinní kapky v tubulech ledvin a přechodná hyperplazie byly pozorovány pouze ve studii u juvenilních potkanů. U těchto vyšších dávek vykazovali juvenilní potkani zpomalení růstu, učení a vývojových parametrů. Tyto účinky byly považovány za pravděpodobně spojené se sníženou tělesnou hmotností a zesílenými farmakologickými účinky zonisamidu při maximální tolerované dávce.

Při expozici dávkám ekvivalentním maximální terapeutické dávce u člověka byl u potkanů pozorován snížený počet žlutých tělísek a implantačních míst; při expozici trojnásobně vyšším dávkám byl pozorován nepravidelný říjový cyklus a snížený počet živých plodů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky
Mikrokrystalická celulosa
Hydrogenovaný rostlinný olej
Natrium-lauryl-sulfát

Obal tobolky
Želatina

Oxid titaničitý (E171)
Šelak
Propylenglykol
Hydroxid draselný
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistry, balení po 14, 28, 56 a 84 tvrdých tobolkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai Limited,
European Knowledge Centre,
Mosquito Way,
Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN,
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/307/010
EU/1/04/307/009
EU/1/04/307/003
EU/1/04/307/012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. března 2005
Datum posledního prodloužení registrace: 21. prosince 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zonegran 100 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje zonisamidum 100 mg.

Pomocné látky: 0,002 mg oranžové žluti (E110) a 0,147 mg červeně allura AC (E129).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Bílé neprůhledné tělo a červené neprůhledné víčko potištěné logem a nápisem „ZONEGRAN 100“ v černé barvě.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zonegran je indikován jako:
- monoterapie k léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou epilepsií (viz bod 5.1);
- přídatná terapie k léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování – dospělí

Zvyšování dávek a jejich udržování
Zonegran lze užívat v monoterapii nebo přidat ke stávající terapii u dospělých pacientů. Dávka se má titrovat na základě klinického účinku. Doporučené zvyšující se a udržovací dávky jsou uvedeny v tabulce č. 1. Někteří pacienti, zejména ti, kteří neužívají léčiva indukující CYP3A4, mohou reagovat na dávky nižší.

Vysazení
Pokud má být léčba přípravkem Zonegran ukončena, má vysazení probíhat postupně (viz bod 4.4). V klinických studiích u dospělých pacientů se používalo snížení dávky o 100 mg v týdenních intervalech se souběžnou úpravou dávek dalších antiepileptik (pokud to bylo nezbytné).

Tabulka č. 1 Dospělí pacienti – doporučené schéma zvyšování dávek a jejich udržování

Léčebné schéma	**Fáze titrace**			**Obvyklá udržovací dávka**
Monoterapie – nově diagnostikovaní dospělí pacienti	**1. + 2. týden**	**3. + 4. týden**	**5. + 6. týden**	300 mg denně (jednou denně). Při potřebě vyšších dávek: zvyšování ve dvoutýdenních intervalech o 100 mg až na maximum 500 mg.
	100 mg/den (jednou denně)	200 mg/den (jednou denně)	300 mg/den (jednou denně)	
Přídatná terapie – s léčivy indukujícími CYP3A4 (viz bod 4.5)	**1. týden**	**2. týden**	**3. až 5. týden**	300 až 500 mg denně (jednou denně nebo rozděleno do dvou dávek).
	50 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	100 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	Zvyšování v týdenních intervalech o 100 mg	
– bez léčiv indukujících CYP3A4 nebo s poruchou funkce ledvin nebo jater	**1. + 2. týden**	**3. + 4. týden**	**5. až 10. týden**	300 až 500 mg denně (jednou denně nebo rozděleno do dvou dávek). Někteří pacienti mohou reagovat na nižší dávky.
	50 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	100 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	Zvyšování ve dvoutýdenních intervalech až o 100 mg	

Všeobecná doporučení týkající se dávkování přípravku Zonegran u zvláštních populací pacientů

Pediatrická populace (ve věku 6 let a starší)

Zvyšování dávek a jejich udržování
U pediatrických pacientů ve věku 6 let a starších je nutné Zonegran přidat ke stávající terapii. Dávka se má titrovat na základě klinického účinku. Doporučené zvyšující se a udržovací dávky jsou uvedeny v tabulce č. 2. Někteří pacienti, zejména ti, kteří neužívají léčiva indukující CYP3A4, mohou reagovat na dávky nižší.

Lékaři mají upozornit pediatrické pacienty a jejich rodiče/pečovatele na výstražný rámeček pro pacienta (v příbalové informaci) týkající se prevence úpalu (viz bod 4.4: Pediatrická populace).

Tabulka č. 2 Pediatrická populace (ve věku 6 let a starší) – doporučené schéma zvyšování dávek a jejich udržování

<table>
<tr><th>Léčebné schéma</th><th colspan="2">Fáze titrace</th><th colspan="2">Obvyklá udržovací dávka</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Přídatná terapie
– s léčivy indukujícími CYP3A4 (viz bod 4.5)</td><td>1. týden</td><td>2. až 8. týden</td><td>Pacienti s hmotností 20 až 55 kg[a]</td><td>Pacienti s hmotností > 55 kg</td></tr>
<tr><td>1 mg/kg/den (jednou denně)</td><td>Zvyšování v týdenních intervalech o 1 mg/kg</td><td>6 až 8 mg/kg/den (jednou denně)</td><td>300–500 mg/den (jednou denně)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">– bez léčiv indukujících CYP3A4</td><td>1. + 2. týden</td><td>≥ 3. týden</td><td rowspan="2">6 až 8 mg/kg/den (jednou denně)</td><td>300–500 mg/den (jednou denně)</td></tr>
<tr><td>1 mg/kg/den (jednou denně)</td><td>Zvyšování v dvoutýdenních intervalech o 1 mg/kg</td><td></td></tr>
</table>

Poznámka:

a. Aby bylo zajištěno dosažení terapeutické dávky, je nutné sledovat hmotnost dítěte a při změnách hmotnosti u pacientů s hmotností do 55 kg upravit dávku. Schéma dávkování je 6-8 mg/kg/den až do maximální dávky 500 mg/den.

Bezpečnost a účinnost přípravku Zonegran u dětí ve věku do 6 let nebo s hmotností nižší než 20 kg nebyla dosud stanovena.

Klinické studie poskytují omezené údaje o pacientech s tělesnou hmotností nižší než 20 kg. Proto se děti ve věku 6 let a starší s tělesnou hmotností nižší než 20 kg mají léčit opatrně.

Za použití komerčně dostupných sil tobolek přípravku Zonegran není vždy možné přesně docílit vypočítané dávky. V těchto případech se proto doporučuje zaokrouhlit celkovou dávku přípravku Zonegran nahoru nebo dolů na nejbližší možnou dávku, které lze dosáhnout za použití komerčně dostupných sil tobolek přípravku Zonegran (25 mg, 50 mg a 100 mg).

Vysazení
Pokud má být léčba přípravkem Zonegran ukončena, má vysazení probíhat postupně (viz bod 4.4). V klinických studiích u pediatrických pacientů se titrace dávky uskutečnila snižováním dávky v týdenních intervalech o 2 mg/kg (tj. v souladu se schématem uvedeným v tabulce č. 3).

Tabulka č. 3 Pediatrická populace (ve věku 6 let a starší) – doporučené schéma snižování dávek

Hmotnost	**Snižování v týdenních intervalech o:**
20–28 kg	25 až 50 mg/den*
29–41 kg	50 až 75 mg/den*
42–55 kg	100 mg/den*
> 55 kg	100 mg/den*

Poznámka:
* Všechny dávky se podávají jednou denně.

Starší pacienti

Při zahájení léčby u starších pacientů je třeba postupovat opatrně, protože jsou k dispozici jen omezené informace o použití přípravku Zonegran u těchto pacientů. Předepisující lékaři mají rovněž vzít v úvahu bezpečnostní profil přípravku Zonegran (viz bod 4.8).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Léčbu pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba provádět s opatrností, protože o použití přípravku Zonegran u těchto pacientů jsou k dispozici jen omezené informace a mohla by být nezbytná pomalejší titrace přípravku Zonegran. Protože se zonisamid a jeho metabolity vylučují ledvinami, má být vysazen u pacientů, u nichž dojde k akutnímu renálnímu selhání nebo kde bude pozorováno klinicky významné trvalé zvýšení kreatininu v séru.

U osob s poruchou funkce ledvin byla renální clearance jednotlivých dávek zonisamidu v pozitivní korelaci s clearance kreatininu. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací zonisamidu byla vyšší o 35 % u osob s clearance kreatininu < 20 ml/min.

Pacienti s poruchou funkce jater

Použití u pacientů s poruchou funkce jater nebylo hodnoceno. Proto se použití u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nedoporučuje. Při léčbě pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater se musí postupovat opatrně a může být nezbytná pomalejší titrace přípravku Zonegran.

Způsob podání

Zonegran tvrdé tobolky jsou k perorálnímu podání.

Vliv jídla

Zonegran se může užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na sulfonamidy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vyrážka neznámého původu

V souvislosti s léčbou přípravkem Zonegran se vyskytují závažné vyrážky, včetně případů Stevens-Johnsonova syndromu.

Je nutno zvážit vysazení přípravku Zonegran u pacientů, u nichž se objeví vyrážka neznámého původu. Všichni pacienti, u nichž se objeví vyrážka během užívání přípravku Zonegran, musí být pod pečlivým dohledem a zvýšená pozornost musí být věnována těm pacientům, kteří užívají současně jiná antiepileptika, jež mohou nezávisle (sama o sobě) vyvolávat kožní vyrážku.

Záchvaty z vysazení

V souladu se současnou klinickou praxí se vysazení přípravku Zonegran u pacientů s epilepsií musí provádět postupným snižováním dávky, aby se snížila pravděpodobnost záchvatů z vysazení přípravku. V situacích, kdy byl za účelem dosažení monoterapie přípravkem Zonegran tento přípravek přidán ke stávající terapii a bylo dosaženo kontroly nad záchvaty, neexistují dostatečné údaje pro vysazování souběžně podávaných antiepileptik. Proto se musí vysazování souběžně podávaných antiepileptik provádět opatrně.

Reakce na sulfonamid

Zonegran je derivátem benzisoxazolu, který obsahuje sulfonamidovou skupinu. Závažné, imunitně zprostředkované nežádoucí reakce, které jsou spojovány s léčivými přípravky obsahujícími sulfonamidovou skupinu, zahrnují vyrážku, alergickou reakci a závažné hematologické poruchy včetně aplastické anémie, která může být ve velmi vzácných případech fatální.

Byly hlášeny případy agranulocytózy, trombocytopenie, leukopenie, aplastické anémie, pancytopenie a leukocytózy. K posouzení případné souvislosti mezi dávkou, dobou trvání léčby a těmito účinky není dostatek informací.

Akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

U dospělých a pediatrických pacientů, kterým byl podáván zonisamid, byl hlášen syndrom akutní myopie provázený sekundárním glaukomem s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují akutní nástup snížené zrakové ostrosti a/nebo bolest oka. Oftalmologické nálezy mohou zahrnovat myopii, snižování hloubky přední komory, oční hyperemii (zarudnutí) a zvýšený nitrooční tlak. Tento syndrom může souviset se supraciliární efuzí, jejímž důsledkem je přední dislokace čočky a duhovky, a se sekundárním glaukomem s uzavřeným úhlem. Příznaky se mohou vyskytnout v řádu hodin až týdnů od začátku léčby. Léčba zahrnuje ukončení podávání zonisamidu tak rychle, jak je to dle úsudku ošetřujícího lékaře možné, a příslušná opatření na snížení nitroočního tlaku. Neléčený zvýšený nitrooční tlak jakéhokoliv původu může vést k závažným následkům, včetně trvalé ztráty zraku. Při léčbě pacientů s poruchami oka v anamnéze je třeba při léčbě zonisamidem postupovat s opatrností.

Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Rovněž v metaanalýze randomizovaných, placebem kontrolovaných studií antiepileptik bylo prokázáno mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupné údaje nevylučují možnost zvýšeného rizika u přípravku Zonegran.

Proto je nutné u pacientů monitorovat známky sebevražedných myšlenek a chování a zvážit vhodnou léčbu. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) musí být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou péči, objeví-li se známky sebevražedných myšlenek a chování.

Ledvinové kameny

U některých pacientů, zejména u pacientů s predispozicí k nefrolitiáze, může být zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů a výskytu s tím spojených známek a příznaků, např. ledvinové koliky, bolesti ledvin nebo bolesti v boku. Nefrolitiáza může vést k chronickému poškození ledvin. Mezi rizikové faktory nefrolitiázy patří dřívější tvorba kamenů a nefrolitiáza a hyperkalciurie v rodinné anamnéze. Žádný z těchto rizikových faktorů není spolehlivým prediktorem tvorby kamenů v průběhu léčby zonisamidem. Dále mohou být vystaveni zvýšenému riziku pacienti užívající jiná léčiva spojovaná s nefrolitiázou. Zvýšený příjem tekutin a výdej moči může pomoci snížit riziko tvorby kamenů, zejména u pacientů s predisponujícími rizikovými faktory.

Metabolická acidóza

S léčbou přípravkem Zonegran je spojena hyperchloremická non-anion gap metabolická acidóza (tj. snížení sérových bikarbonátů pod normální referenční rozmezí při absenci chronické respirační alkalózy). Tato metabolická acidóza je způsobena ztrátou bikarbonátů ledvinami v důsledku inhibičního účinku zonisamidu na karboanhydrázu. Taková nerovnováha elektrolytů byla pozorována při užívání přípravku Zonegran v placebem kontrolovaných klinických studiích a v období po uvedení přípravku na trh. Metabolická acidóza vyvolaná zonisamidem se zpravidla vyskytuje v rané fázi léčby, nicméně objevit se může kdykoli během léčby. Úbytky bikarbonátů jsou obvykle nízké až střední (průměrný pokles zhruba o 3,5 mEq/l při denních dávkách 300 mg u dospělých); vzácně se u pacientů

mohou objevit závažnější úbytky. Podmínky nebo terapie, které jsou predispozicí pro acidózu (např. onemocnění ledvin, závažné respirační poruchy, status epilepticus, průjem, chirurgické zákroky, ketogenní dieta nebo léčivé přípravky), mohou přispívat k účinku zonisamidu na snížení bikarbonátů.

Zdá se, že riziko metabolické acidózy indukované zonisamidem je častější a závažnější u mladších pacientů. U pacientů užívajících zonisamid, u nichž jsou přítomny okolnosti, které mohou zvýšit riziko acidózy, nebo u nichž existuje zvýšené riziko nežádoucích následků metabolické acidózy, a u pacientů s příznaky svědčícími pro metabolickou acidózu je třeba provést patřičné vyšetření a monitorování sérového bikarbonátu. Pokud se metabolická acidóza rozvine a přetrvává, je třeba zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby přípravkem Zonegran (za použití postupného vysazování nebo snižování terapeutických dávek), protože se může rozvinout osteopenie.
Pokud je navzdory přetrvávající metabolické acidóze učiněno rozhodnutí pokračovat v léčbě přípravkem Zonegran, je třeba zvážit alkalizující léčbu.

Při podávání přípravku Zonegran dospělým pacientům, kteří jsou současně léčeni inhibitory karboanhydrázy, například topiramátem nebo acetazolamidem, by se mělo postupovat opatrně, protože neexistuje dostatek údajů pro vyloučení farmakodynamické interakce (viz také bod 4.4 Pediatrická populace a bod 4.5).

Úpal

Zvláště u pediatrických pacientů byly hlášeny případy sníženého pocení a zvýšené tělesné teploty (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 Pediatrická populace). U dospělých pacientů je nutné postupovat opatrně v případě, kdy je Zonegran předepisován s jinými léčivými přípravky, které pacienty predisponují k potížím spojeným s působením tepla; do této skupiny patří inhibitory karboanhydrázy a léčivé přípravky s anticholinergní aktivitou (viz také bod 4.4 Pediatrická populace).

Pankreatitida

U pacientů užívajících Zonegran, u nichž se objevily klinické známky a příznaky pankreatitidy, se doporučuje sledovat hladiny pankreatické lipázy a amylázy. Jestliže je pankreatitida zjevná, přičemž neexistuje další zřejmá příčina, doporučuje se zvážit vysazení přípravku Zonegran a zahájit příslušnou léčbu.

Rhabdomyolýza

U pacientů užívajících Zonegran, u nichž se objevují závažná bolest svalů a/nebo slabost za přítomnosti či nepřítomnosti horečky, se doporučuje, aby byly vyhodnoceny markery poškození svalů, zahrnující sérové hladiny kreatinfosfokinázy a aldolázy. Jsou-li zvýšeny, přičemž neexistuje další zřejmá příčina, například trauma nebo záchvaty grand mal, doporučuje se zvážit vysazení přípravku Zonegran a zahájit příslušnou léčbu.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Zonegran a ještě po dobu jednoho měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6). Lékaři, kteří léčí pacientky přípravkem Zonegran, se mají snažit zajistit, aby tyto pacientky užívaly odpovídající antikoncepci, a na základě svého klinického úsudku rozhodnout, zda jsou perorální kontraceptiva vhodná nebo složky perorálních kontraceptiv vhodné pro klinický stav každé pacientky.

Tělesná hmotnost

Zonegran může způsobit pokles tělesné hmotnosti. Jestliže pacient ztrácí tělesnou hmotnost nebo má podváhu během užívání tohoto léku, je možné uvažovat o potravinovém doplňku nebo zvýšení příjmu potravy. Pokud dojde k podstatnému nežádoucímu úbytku tělesné hmotnosti, mělo by se zvážit vysazení přípravku Zonegran. Pokles tělesné hmotnosti je potenciálně závažnější u dětí (viz bod 4.4 Pediatrická populace).

Pediatrická populace

Upozornění a opatření uvedená výše lze uplatnit také u dospívajících a pediatrických pacientů. Upozornění a opatření uvedená níže jsou důležitější pro pediatrické a dospívající pacienty.

Úpal a dehydratace

Prevence přehřátí a dehydratace u dětí

Zonegran může u dětí způsobovat snížené pocení a přehřátí. Pokud se tento stav neléčí, může vést k poškození mozku a úmrtí dítěte. Děti jsou nejvíce ohroženy zvláště za horkého počasí.

Jestliže dítě užívá přípravek Zonegran:
- je třeba dítě ochlazovat, zvláště za horkého počasí,
- dítě se musí vyvarovat velké fyzické zátěže, zvláště za horkého počasí,
- dítě musí pít velké množství studené vody,
- dítě nesmí užívat žádné z těchto léků:

inhibitory karboanhydrázy (např. topiramát a acetazolamid) a anticholinergní látky (např. klomipramin, hydroxyzin, difenhydramin, haloperidol, imipramin, oxybutynin).

JESTLIŽE SE U DÍTĚTE VYSKYTNE KTERÝKOLI Z NÍŽE UVEDENÝCH PŘÍZNAKŮ, JE NUTNÉ OKAMŽITĚ VYHLEDAT LÉKAŘSKOU PÉČI:
Kůže je na dotek velmi horká a dítě se potí málo nebo vůbec, nebo dítě začne být zmatené, má svalové křeče, rychleji mu tluče srdce nebo zrychleně dýchá.

- Odveďte dítě na chladné, stinné místo.
- Chlaďte kůži dítěte vodou.
- Dejte dítěti napít studené vody.

Zvláště u pediatrických pacientů byly hlášeny případy sníženého pocení a zvýšené tělesné teploty. V některých případech byl diagnostikován úpal vyžadující hospitalizaci. Byl hlášen úpal vyžadující hospitalizaci s následkem smrti. Většina těchto případů byla hlášena v obdobích teplého počasí. Lékaři musí pacienty a jejich pečovatele informovat o potenciální závažnosti úpalu, o situacích, v nichž může k přehřátí dojít, a také o krocích, které je nutné podniknout v případě výskytu jakýchkoli známek či příznaků. Je nutné varovat pacienty nebo osoby, jež o ně pečují, aby udržovali hydrataci organismu a vyvarovali se působení nadměrných teplot a namáhavé fyzické činnosti v závislosti na stavu pacienta. Lékaři, kteří lék předepisují, mají upozornit pediatrické pacienty a jejich rodiče/pečovatele na pokyny uvedené v příbalové informaci, týkající se prevence úpalu a přehřátí u dětí. V případě známek nebo příznaků dehydratace, oligohidrózy nebo zvýšené tělesné teploty je nutné zvážit vysazení přípravku Zonegran.

Zonegran se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými léčivými přípravky, které predisponují pacienta k poruchám souvisejícím s teplem; mezi takové léky patří inhibitory karboanhydrázy a léčivé přípravky s anticholinergní aktivitou.

Tělesná hmotnost
Pokles tělesné hmotnosti vedoucí ke zhoršení celkového stavu a selhání antiepileptické léčby byl spojen s fatálním průběhem (viz bod 4.8). Zonegran se nedoporučuje u pediatrických pacientů, kteří mají podváhu (definice kategorií BMI upravené podle věku dle WHO) nebo mají sníženou chuť k jídlu.

Výskyt poklesu tělesné hmotnosti je stejný napříč věkovými skupinami (viz bod 4.8); vzhledem k potenciální závažnosti poklesu tělesné hmotnosti u dětí je však nutné sledovat u této populace hmotnost. Pokud se tělesná hmotnost pacienta nezvyšuje v souladu s růstovými grafy, je nutné zvážit použití potravinových doplňků nebo zvýšení příjmu potravy; jinak je nutné Zonegran vysadit.

Klinické studie poskytují omezené údaje o pacientech s tělesnou hmotností nižší než 20 kg. Proto se děti ve věku 6 let a starší s tělesnou hmotností nižší než 20 kg mají léčit opatrně. Dlouhodobý účinek poklesu tělesné hmotnosti na růst a vývoj v pediatrické populaci není znám.

Metabolická acidóza
Zdá se, že riziko metabolické acidózy indukované zonisamidem je častější a závažnější u pediatrických a dospívajících pacientů. V této populaci se má provádět příslušné hodnocení a monitorování hladin sérového bikarbonátu (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 – Metabolická acidóza; informace o výskytu nízkého bikarbonátu jsou uvedeny v bodě 4.8). Dlouhodobý účinek nízkých hladin bikarbonátu na růst a vývoj není znám.

Zonegran se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými inhibitory karboanhydrázy, např. topiramátem a acetazolamidem (viz bod 4.5).

Ledvinové kameny
U pediatrických pacientů se objevily ledvinové kameny (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 Ledvinové kameny).
U některých pacientů, zejména u pacientů s predispozicí k nefrolitiáze, může být zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů a výskytu s tím spojených známek a příznaků, např. ledvinové koliky, bolesti ledvin nebo bolesti v boku. Nefrolitiáza může vést k chronickému poškození ledvin. Mezi rizikové faktory nefrolitiázy patří dřívější tvorba kamenů a nefrolitiáza a hyperkalciurie v rodinné anamnéze. Žádný z těchto rizikových faktorů není spolehlivým prediktorem tvorby kamenů v průběhu léčby zonisamidem.
Zvýšený příjem tekutin a výdej moči může napomoci při snížení rizika tvorby kamenů, zejména u pacientů s predisponujícími rizikovými faktory. Vyšetření ledvin ultrazvukem se má provádět dle uvážení lékaře. V případě, že se zjistí přítomnost ledvinových kamenů, je nutné Zonegran vysadit.

Dysfunkce jater
U pediatrických a dospívajících pacientů se objevily zvýšené hladiny hepatobiliárních parametrů, např. alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST), gamaglutamyltransferázy (GGT) a bilirubinu. U pozorovaných hodnot nad horní hranicí normálu nebyla nalezena žádná souvislost. Pokud však existuje podezření na jaterní příhodu, je nutné zhodnotit funkci jater a zvážit vysazení přípravku Zonegran.

Kognitivní funkce
Kognitivní porucha byla u pacientů trpících epilepsií spojena se základní patologií a/nebo s podáváním antiepileptické léčby. V placebem kontrolované studii zonisamidu provedené u pediatrických a dospívajících pacientů byla část pacientů s kognitivní poruchou numericky větší ve skupině se zonisamidem než ve skupině s placebem.

Pomocné látky

Tvrdé tobolky Zonegran 100 mg obsahují žluté barvivo nazývané oranžová žluť (E110) a červené barvivo nazývané červeň allura AC (E129), které mohou vyvolávat alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek přípravku Zonegran na enzymy cytochromu P450

V *in vitro* studiích s použitím lidských jaterních mikrozomů byla při hladinách zonisamidu přibližně dvojnásobných nebo vyšších, než jsou klinicky významné sérové hladiny nenavázaného zonisamidu, prokázána nulová nebo malá (< 25 %) inhibice izoenzymů 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A4 cytochromu P450. Proto se nepředpokládá, že by Zonegran ovlivňoval farmakokinetiku jiných léčivých přípravků prostřednictvím mechanismů zprostředkovaných cytochromem P450, jak bylo prokázáno *in vivo* u karbamazepinu, fenytoinu, ethinylestradiolu a desipraminu.

Potenciál přípravku Zonegran k ovlivňování dalších léčivých přípravků

Antiepileptika
U pacientů s epilepsií nevedlo podávání přípravku Zonegran v ustáleném stavu ke klinicky významným farmakokinetickým účinkům na karbamazepin, lamotrigin, fenytoin nebo valproát sodný.

Perorální kontraceptiva
V klinických studiích u zdravých subjektů podávání přípravku Zonegran v ustáleném stavu neovlivnilo sérové koncentrace ethinylestradiolu ani norethisteronu kombinovaného perorálního kontraceptiva.

Inhibitory karboanhydrázy
Zonegran se má používat opatrně u dospělých pacientů léčených současně inhibitory karboanhydrázy, např. topiramátem a acetazolamidem, z důvodu nedostatku údajů pro vyloučení možných farmakodynamických interakcí (viz bod 4.4).

Zonegran se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými inhibitory karboanhydrázy, např. topiramátem a acetazolamidem (viz bod 4.4 Pediatrická populace).

P-gp substrát
Studie *in vitro* prokazuje, že zonisamid je slabým inhibitorem P-gp (MDR1) s IC_{50} 267 μmol/l a zonisamid má teoretický potenciál ovlivňovat farmakokinetiku látek, které jsou substráty P-gp. Při zahájení nebo ukončení léčby zonisamidem, případně při změně dávky zonisamidu, u pacientů, kterým jsou rovněž podávány léčivé přípravky, které jsou P-gp substráty (např. digoxin, chinidin), se doporučuje postupovat opatrně.

Potenciální interakce léčivých přípravků ovlivňujících Zonegran

V klinických studiích nemělo současné podávání lamotriginu zjevný účinek na farmakokinetiku zonisamidu. Kombinace přípravku Zonegran s jinými léčivými přípravky, které mohou vést ke vzniku urolitiázy, může zvýšit riziko vzniku ledvinových kamenů; proto je třeba vyvarovat se současného podávání takových léčivých přípravků.

Zonisamid je částečně metabolizován CYP3A4 (redukční štěpení) a rovněž N-acetyltransferázami a konjugací s kyselinou glukuronovou. Proto látky, které mohou indukovat či inhibovat tyto enzymy, mohou ovlivňovat farmakokinetiku zonisamidu:

- Indukce enzymu: Expozice zonisamidu je nižší u epileptických pacientů užívajících léčivé přípravky indukující CYP3A4, například fenytoin, karbamazepin a fenobarbital. Je nepravděpodobné, že tyto účinky budou klinicky významné při přidání přípravku Zonegran k existující terapii; ovšem mohou nastat změny v koncentracích zonisamidu, jestliže dojde k vysazení dalších antiepileptik indukujících CYP3A4 nebo jiných léčivých přípravků, úpravě jejich dávky či zahájení jejich podávání, a může být nutná úprava dávky přípravku Zonegran. Rifampicin je silným induktorem CYP3A4. Bude-li společné podávání nezbytné, má být pacient bedlivě sledován a dávka přípravku Zonegran a dalších substrátů CYP3A4 se má upravit podle potřeby.

- Inhibice CYP3A4: Na základě klinických údajů se zdá, že známé specifické a nespecifické inhibitory CYP3A4 nemají žádný klinicky významný účinek na farmakokinetické parametry expozice zonisamidu. Podávání ketokonazolu (400 mg/den) nebo cimetidinu (1200 mg/den) za ustáleného stavu nemělo klinicky významné účinky na farmakokinetiku jedné dávky zonisamidu podané zdravým jedincům. Proto při společném podávání se známými inhibitory CYP3A4 pravděpodobně nebude nutná úprava dávkování přípravku Zonegran.

Pediatrická populace
Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Zonegran a ještě po dobu jednoho měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Zonegran těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Zonegran smí být během těhotenství podáván pouze, pokud je to podle názoru lékaře nezbytně nutné, a pouze v případě, kdy se potenciální prospěch považuje za takový, aby ospravedlnil riziko pro plod. U pacientek plánujících těhotenství je třeba znovu prověřit nezbytnost antiepileptické léčby. Jestliže bude Zonegran předepsán, doporučuje se pečlivé sledování pacientek.

Ženy, u nichž je pravděpodobné, že otěhotní, se mají obrátit na specialistu, aby bylo možné zvolit optimální léčbu během těhotenství. Ženy ve fertilním věku mají být poučeny specialistou ohledně možných účinků přípravku Zonegran na plod a před započetím léčby mají být s pacientkou projednána rizika v poměru k výhodám. U potomků matek léčených antiepileptiky je riziko vrozené vady zvýšeno 2-3krát. Mezi nejčastěji hlášené vady patří rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a defekt neurální trubice. Léčba několika antiepileptiky najednou může být spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie.

Antiepileptická léčba se nemá ukončovat náhle, protože to může vést k propuknutí záchvatů, které by mohly mít závažné následky pro matku i dítě.

Kojení

Zonisamid se vylučuje do lidského mateřského mléka; koncentrace v mateřském mléce je podobná koncentraci v plazmě matky. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Zonegran. Kvůli dlouhé retenční době zonisamidu v lidském organismu se kojení nesmí obnovit dříve než za jeden měsíc od ukončení léčby přípravkem Zonegran.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné klinické údaje týkající se účinků zonisamidu na fertilitu u člověka. Studie se zvířaty prokázaly změny parametrů fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Avšak vzhledem k tomu, že někteří pacienti mohou trpět ospalostí nebo mít problémy s koncentrací, zejména na počátku léčby nebo po zvýšení dávky, musí být pacienti upozorněni na to, aby postupovali opatrně během činností vyžadujících vysoký stupeň bdělosti, např. při řízení vozidel či obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích byl Zonegran podáván více než 1200 pacientům, více než 400 z nich užívalo Zonegran alespoň 1 rok. Dále existují rozsáhlé zkušenosti se zonisamidem v Japonsku po jeho uvedení na trh od roku 1989 a v USA od roku 2000.

Je nutné uvést, že Zonegran je derivátem benzisoxazolu, který obsahuje sulfonamidovou skupinu. Závažné imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, které jsou spojovány s léčivými přípravky obsahujícími sulfonamidovou skupinu, zahrnují vyrážku, alergickou reakci a závažné hematologické poruchy včetně aplastické anémie, která může být velmi vzácně fatální (viz bod 4.4).

Nejčastějšími nežádoucími účinky v kontrolovaných studiích přídatné terapie byly somnolence, závrať a anorexie. Nejčastějšími nežádoucími účinky v randomizované, kontrolované studii monoterapie porovnávající zonisamid s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním byly snížená hladina bikarbonátů, snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti. Incidence výrazně abnormálně nízkých hladin bikarbonátů v séru (pokles na méně než 17 mEq/l a o více než 5 mEq/l) byla 3,8 %. Incidence výrazného poklesu tělesné hmotnosti o 20 % a více byla 0,7 %.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky spojené s přípravkem Zonegran zjištěné v klinických studiích a v rámci sledování po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v následující tabulce. Četnosti výskytu jsou uspořádány podle následujícího schématu:

velmi časté	≥ 1/10
časté	≥ 1/100 až < 1/10
méně časté	≥ 1/1 000 až < 1/100
vzácné	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
velmi vzácné	< 1/10 000
není známo	z dostupných údajů nelze určit

Tabulka č. 4 Nežádoucí účinky spojené s přípravkem Zonegran zjištěné v klinických studiích přídatné léčby a v rámci sledování po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Velmi vzácné**
Infekce a infestace			Pneumonie Infekce močového traktu	
Poruchy krve a lymfatického systému		Ekchymóza		Agranulocytóza Aplastická anémie Leukocytóza Leukopenie Lymfadenopatie Pancytopenie Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita		Syndrom lékem indukované přecitlivělosti Vyrážka po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		Hypokalémie	Metabolická acidóza Renální tubulární acidóza
Psychiatrické poruchy	Agitace Iritabilita Stav zmatenosti Deprese	Afektivní labilita Anxieta Nespavost Psychotická porucha	Zlost Agrese Sebevražedné myšlenky Pokus o sebevraždu	Halucinace

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Velmi vzácné**
Poruchy nervového systému	Ataxie Závrať Porucha paměti Somnolence	Bradyfrenie Porucha pozornosti Nystagmus Parestézie Porucha řeči Třes	Konvulze	Amnézie Kóma Záchvat grand mal Myastenický syndrom Maligní neuroleptický syndrom Status epilepticus
Poruchy oka	Diplopie			Glaukom s uzavřeným úhlem Bolest oka Myopie Rozmazané vidění Snížená zraková ostrost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Dyspnoe Aspirační pneumonie Respirační porucha Hypersenzitivní pneumonitida
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha Zácpa Průjem Dyspepsie Nauzea	Zvracení	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest			Cholecystitida Cholelitiáza	Hepatocelulární poškození
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka Pruritus Alopecie		Anhidróza Multiformní erytém Stevens-Johnsonův syndrom Toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest		Nefrolitiáza	Močové kameny	Hydronefróza Renální selhání Abnormality moče
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava Onemocnění podobné chřipce Pyrexie Periferní edém		
Vyšetření	Snížená hladina bikarbonátu	Snížená tělesná hmotnost		Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina kreatininu v krvi Zvýšená hladina močoviny v krvi Abnormální jaterní testy
Poranění, otravy a procedurální komplikace				Úpal

Navíc byly zaznamenány izolované případy náhlého neobjasněného úmrtí u pacientů s epilepsií (*sudden unexplained death in epilepsy patients*, SUDEP), kteří užívali Zonegran.

Tabulka č. 5 Nežádoucí účinky v randomizované, kontrolované studii monoterapie porovnávající zonisamid s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA†)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**
Infekce a infestace			Infekce močového traktu Pneumonie
Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie Trombocytopenie
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu	Hypokalémie
Psychiatrické poruchy		Agitace Deprese Nespavost Změny nálad Anxieta	Stav zmatenosti Akutní psychóza Agrese Sebevražedné myšlenky Halucinace
Poruchy nervového systému		Ataxie Závrať Porucha paměti Somnolence Bradyfrenie Porucha pozornosti Parestézie	Nystagmus Porucha řeči Třes Konvulze
Poruchy oka		Diplopie	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Respirační porucha
Gastrointestinální poruchy		Zácpa Průjem Dyspepsie Nauzea Zvracení	Bolest břicha
Poruchy jater a žlučových cest			Akutní cholecystitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka	Pruritus Ekchymóza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava Pyrexie Podrážděnost	
Vyšetření	Snížená hladina bikarbonátu	Snížená tělesná hmotnost Zvýšená hladina kreatininfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina alaninaminotransferázy Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Abnormální vyšetření moči

† MedDRA verze 13.1

Další informace o zvláštních populacích:

Starší pacienti
Sdružená analýza údajů o bezpečnosti u 95 starších osob prokázala relativně vyšší frekvenci hlášení periferního edému a pruritu ve srovnání s dospělou populací.

Zhodnocení údajů po uvedení přípravku na trh naznačuje, že pacienti ve věku 65 let nebo starší udávají vyšší frekvenci výskytu následujících příhod v porovnání s obecnou populací: Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a syndrom hypersenzitivity vyvolaný léčivem (*drug induced hypersensitivity syndrome*, DIHS).

Pediatrická populace
Profil nežádoucích příhod zonisamidu u pediatrických pacientů ve věku 6 až 17 let v placebem kontrolovaných klinických studiích odpovídal profilu nežádoucích příhod zonisamidu u dospělých. Mezi 465 subjekty v pediatrické databázi bezpečnosti (včetně dalších 67 subjektů z prodloužené fáze kontrolovaného klinického hodnocení) bylo 7 případů úmrtí (1,5 %; 14,6/1 000 pacientoroků): 2 případy status epilepticus, z nichž jeden souvisel se závažným poklesem hmotnosti (10 % za 3 měsíce) u subjektu s podváhou a následnou neschopností užívat léky; 1 případ poranění/hematomu hlavy a 4 případy úmrtí u subjektů s dříve existujícím funkčním neurologickým deficitem z různých příčin (2 případy sepse/orgánového selhání vyvolaných pneumonií, 1 případ SUDEP a 1 případ poranění hlavy). Celkem 70,4 % pediatrických pacientů, kteří dostávali zonisamid v kontrolované studii nebo v jejím nezaslepeném prodloužení, mělo alespoň jednou hodnotu bikarbonátu nižší než 22 mmol/l, vyžadující léčbu. Hladina bikarbonátu byla nízká také dlouho (medián 188 dní). Sdružená analýza údajů o bezpečnosti u 420 pediatrických subjektů (183 subjektů ve věku 6 až 11 let a 237 subjektů ve věku 12 až 16 let s průměrnou dobou expozice přibližně 12 měsíců) prokázala relativně vyšší frekvenci hlášení pneumonie, dehydratace, sníženého pocení, abnormálních jaterních testů, zánětu středního ucha, faryngitidy, sinusitidy a infekcí horních cest dýchacích, kašle, epistaxe a rinitidy, bolesti břicha, zvracení, vyrážky, ekzému a horečky ve srovnání s dospělou populací (zejména u subjektů ve věku do 12 let) a s nízkou incidencí amnézii, zvýšenou hladinu kreatininu, lymfadenopatii a trombocytopenii. Incidence poklesu tělesné hmotnosti o 10 % nebo více byla 10,7 % (viz bod 4.4). U některých případů poklesu tělesné hmotnosti byl opožděný přechod k dalšímu Tannerovu stadiu a opožděné zrání kostí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Objevily se případy náhodného a úmyslného předávkování u dospělých a pediatrických pacientů. V některých případech byla předávkování asymptomatická, zejména pokud neprodleně došlo ke zvracení nebo byla provedena laváž. V některých případech bylo předávkování následováno příznaky, např. somnolencí, nauzeou, gastritidou, nystagmem, myoklonií, kómatem, bradykardií, sníženou funkcí ledvin, hypotenzí a respirační depresí. Velmi vysoká plazmatická koncentrace zonisamidu 100,1 µg/ml byla zaznamenána přibližně 31 hodin poté, co se pacient předávkoval přípravkem Zonegran a klonazepamem. Pacient upadl do kómatu a nastala u něho respirační deprese, ale za pět dní nabyl znovu vědomí bez následků.

Léčba

Nejsou k dispozici žádná specifická antidota pro předávkování přípravkem Zonegran. Při podezření na nedávné předávkování může být indikováno vyprázdnění žaludku gastrickou laváží nebo vyvoláním zvracení za obvyklých opatření k ochraně dýchacích cest. Je indikována všeobecná podpůrná péče včetně častého monitorování vitálních funkcí a pečlivého sledování. Zonisamid má dlouhý eliminační

poločas, proto mohou jeho účinky přetrvávat. I když nebyla hemodialýza formálně testována jako léčba při předávkování, snižovala hemodialýza plazmatické koncentrace zonisamidu u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin a může být považována za léčbu předávkování, je-li léčba klinicky indikována.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX15

Zonisamid je derivátem benzisoxazolu. Je to antiepileptikum se slabou aktivitou karboanhydrázy *in vitro*. Chemicky není příbuzný s dalšími antiepileptiky.

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku zonisamidu není plně objasněn, ale zdá se, že působí na napěťově řízené natriové a kalciové kanály, čímž přeruší synchronizované výboje neuronů, sníží šíření výbojů a přeruší následnou epileptickou aktivitu. Zonisamid má rovněž modulační účinek na inhibici neuronů zprostředkovanou GABA.

Farmakodynamické účinky

Antikonvulzivní aktivita zonisamidu byla vyhodnocována v celé řadě modelů u několika živočišných druhů s indukovanými či přirozenými záchvaty a ukázalo se, že v těchto modelech zonisamid působí jako širokospektrální antiepileptikum. Zonisamid zamezuje křečím vyvolaným maximálním elektrošokem a omezuje šíření záchvatu včetně propagace záchvatů z kortexu do subkortikálních struktur a potlačuje ložisko epileptogenní aktivity. Na rozdíl od fenytoinu a karbamazepinu však zonisamid působí přednostně na záchvaty vznikající v kortexu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Monoterapie u parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní

Účinnost zonisamidu v monoterapii byla stanovena v dvojitě zaslepené studii noninferiority s paralelními skupinami, v níž byl zonisamid srovnáván s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním u 583 dospělých pacientů s nově diagnostikovanými parciálními záchvaty se sekundárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty nebo bez nich. Pacienti byli randomizováni do skupin léčených karbamezapinem a zonisamidem po dobu až 24 měsíců v závislosti na jejich reakci. U pacientů byla provedena titrace na úvodní cílovou dávku 600 mg karbamazepinu nebo 300 mg zonisamidu. U pacientů, u nichž došlo k záchvatu, byla provedena titrace na další cílovou dávku, tj. 800 mg karbamazepinu nebo 400 mg zonisamidu. U pacientů, u nichž došlo k dalšímu záchvatu, byla provedena titrace na maximální cílovou dávku 1200 mg karbamazepinu nebo 500 mg zonisamidu. Pacienti, u nichž se neobjevil žádný záchvat po dobu 26 týdnů při úrovni cílové dávky, pokračovali v užívání této dávky po dalších 26 týdnů. Hlavní výsledky této studie jsou uvedeny v následující tabulce:

Tabulka č. 6 Výsledky týkající se účinnosti dle studie monoterapie 310

	Zonisamid	**Karbamazepin**		
n (ITT populace)	281	300		
Šest měsíců bez záchvatu			Rozdíl	$IS_{95\%}$
PP populace*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 %; 3,1 %
ITT populace	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 %; 1,4 %
≤ 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 %; 3,7 %
> 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 %; 5,6 %
Dvanáct měsíců bez záchvatu				
PP populace	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	-17,2 %; 1,5 %
ITT populace	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	-16,1 %; 0,7 %
≤ 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 %; 1,3 %
> 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 %; 17,4 %
Podtyp záchvatu (6 měsíců bez záchvatu – PP populace)				
Všechny parciální	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 %; 0,0 %
Jednoduchý parciální	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 %; 14,7 %
Komplexní parciální	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 %; -5,9 %
Všechny generalizované tonicko-klonické	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 %; 6,0 %
Sekundární tonicko-klonické	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 %; 7,1 %
Generalizované tonicko-klonické	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 %; 10,5 %

PP = populace absolvující léčbu dle protokolu (*Per Protocol Population*); ITT = populace s léčebným záměrem (*Intent to Treat*)
*Primární cílový parametr

Přídatná terapie při léčbě dospělých pacientů s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní

U dospělých pacientů byla účinnost přípravku Zonegran prokázána ve 4 dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích v délce trvání 24 týdnů s dávkováním buď jednou či dvakrát denně. Tyto studie prokázaly, že medián snížení frekvence parciálních záchvatů souvisí s dávkou přípravku Zonegran při ustálené účinnosti v dávkách 300-500 mg denně.

Pediatrická populace

Přídatná terapie při léčbě dospívajících a pediatrických pacientů (ve věku 6 let a starších) s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní

U pediatrických pacientů (ve věku 6 let a starších) byla účinnost zonisamidu prokázána ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii, do které bylo zařazeno 207 subjektů. Doba léčby byla až 24 týdnů. Snížení frekvence výskytu záchvatů o 50 % nebo více oproti výchozí hodnotě v průběhu 12týdenního období se stabilní dávkou bylo pozorováno u 50 % subjektů léčených zonisamidem a u 31 % pacientů s placebem.

Zvláštní bezpečnostní témata, která vyplynula z pediatrických studií, byla: snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti, snížené hladiny bikarbonátu, zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů a dehydratace. Všechny tyto účinky, a zvláště pokles hmotnosti, mohou mít škodlivý vliv na růst a vývoj a mohou vést k celkovému zhoršení zdraví. Údaje o účincích na dlouhodobý růst a vývoj jsou omezené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Zonisamid je po perorálním podání téměř úplně absorbován, maximálních sérových nebo plazmatických koncentrací dosahuje obecně během 2 až 5 hodin po podání. Předpokládá se, že metabolismus prvního průchodu je zanedbatelný. Absolutní biologická dostupnost se odhaduje přibližně na 100 %. Perorální biologická dostupnost není ovlivněna potravou, ačkoliv dosažení maximálních plazmatických a sérových koncentrací může být opožděné.

Hodnoty plochy pod křivkou a maximální koncentrace zonisamidu se zvyšovaly téměř lineárně po jednorázové dávce v rozmezí dávek 100-800 mg a po opakovaných dávkách v rozmezí 100-400 mg jednou denně. Zvýšení za ustáleného stavu bylo mírně vyšší než se na základě dávky očekávalo, pravděpodobně kvůli saturovatelné vazbě zonisamidu na erytrocyty. Ustáleného stavu bylo dosaženo během 13 dnů. V porovnání s jednorázovou dávkou se zaznamenává mírně vyšší akumulace, než by se očekávalo.

Distribuce

Zonisamid se ze 40-50 % váže na proteiny lidské plazmy, přičemž studie *in vitro* prokazují, že vazba není ovlivněna přítomností různých antiepileptik (tj. fenytoinu, fenobarbitalu, karbamazepinu a valproátu sodného). Zdánlivý distribuční objem je přibližně 1,1-1,7 l/kg u dospělých, což naznačuje, že zonisamid je značně distribuován do tkání. Poměr erytrocyty/plazma je přibližně 15 při nízkých koncentracích a přibližně 3 při vyšších koncentracích.

Biotransformace

Zonisamid je metabolizován primárně redukčním štěpením benzisoxazolového kruhu parentálního léčiva prostřednictvím CYP3A4, za vzniku 2-sulfamoylacetylfenolu (SMAP), a také N-acetylací. Parentální léčivo a SMAP mohou být navíc glukuronidovány. Metabolity, které nelze v plazmě detekovat, jsou bez antikonvulzivní aktivity. Neexistuje žádný důkaz toho, že zonisamid indukuje svůj vlastní metabolismus.

Eliminace

Zdánlivá clearance zonisamidu za ustáleného stavu po perorálním podání je přibližně 0,70 l/h a terminální eliminační poločas je přibližně 60 hodin za nepřítomnosti induktorů CYP3A4. Eliminační poločas nezávisel na dávce a nebyl ovlivněn opakovaným podáváním. Fluktuace sérových či plazmatických koncentrací v průběhu intervalu mezi dávkami je nízká (< 30 %). Hlavní cestou exkrece metabolitů zonisamidu a nezměněného léčiva je moč. Renální clearance nezměněného

zonisamidu je relativně nízká (přibližně 3,5 ml/min), asi 15 až 30 % dávky se eliminuje v nezměněné podobě.

Linearita/nelinearita

Expozice zonisamidu se zvyšuje s časem přibližně po dobu 8 týdnů, dokud není dosaženo ustáleného stavu. Při porovnání stejné úrovně dávky se zdá, že jedinci s vyšší celkovou tělesnou hmotností mají nižší sérové koncentrace za ustáleného stavu, ale zdá se, že tento vliv je poměrně mírný. Věk (≥ 12 let) a pohlaví po úpravě na tělesnou hmotnost nemají žádný zjevný vliv na expozici zonisamidu u epileptických pacientů během užívání ustálené dávky. Při používání antiepileptik včetně induktorů CYP3A4 není nutné upravovat dávku.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Zonisamid snižuje průměrnou 28denní frekvenci záchvatů a pokles je úměrný (log-lineárně) průměrné koncentraci zonisamidu.

Zvláštní skupiny pacientů
U jedinců s poruchou funkce ledvin byla renální clearance jednorázových dávek zonisamidu v pozitivní korelaci s clearance kreatininu. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací zonisamidu byla zvýšená o 35 % u jedinců s clearance kreatininu < 20 ml/min (viz rovněž bod 4.2).

Pacienti s poruchou funkce jater: U pacientů s poruchou funkce jater nebyla farmakokinetika zonisamidu odpovídajícím způsobem studována.

Starší pacienti: Ve farmakokinetice nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly mezi mladými pacienty (21 až 40 let) a staršími pacienty (65 až 75 let).
Děti a dospívající (5 až 18 let): Omezené údaje naznačují, že farmakokinetika u dětí a dospívajících užívajících léčivo v ustálené dávce 1, 7 nebo 12 mg/kg denně, v rozdělených dávkách, je po úpravě na tělesnou hmotnost podobná farmakokinetice pozorované u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nálezy nezjištěné v klinických studiích, ale pozorované u psů při hladinách expozice podobných klinickému užívání, byly změny jater (zvětšení, tmavohnědé zabarvení, mírné zvětšení hepatocytů s koncentrickými lamelárními tělísky v cytoplazmě a vakuolizace cytoplazmy) spojované se zvýšeným metabolismem.

Zonisamid nebyl genotoxický a nemá kancerogenní potenciál.

Zonisamid způsoboval vývojové abnormality u myší, laboratorních potkanů a psů a měl letální účinek na embryo u opic, když byl podáván v období organogeneze, přičemž dávka zonisamidu a plazmatické hladiny u samic byly podobné nebo nižší než terapeutické hladiny u lidí.

Ve studii perorální toxicity s opakovanou dávkou u juvenilních potkanů byl při expozicích hladinám podobným hladinám zaznamenaných u pediatrických pacientů při maximální doporučené dávce pozorován pokles tělesné hmotnosti, změny histopatologických a klinických patologických parametrů ledvin a změny chování. Změny histopatologických a klinických patologických parametrů ledvin byly považovány za změny spojené s inhibicí karboanhydrázy zonisamidem. Při této hladině dávky byly účinky reverzibilní během zotavovacího období. Při vyšších dávkách (2-3násobné systémové expozici ve srovnání s terapeutickou expozicí) byly účinky na histopatologii ledvin závažnější a jen částečně reverzibilní. Většina nežádoucích účinků pozorovaných u juvenilních potkanů byla podobná nežádoucím účinkům pozorovaným ve studiích toxicity zonisamidu s opakovanou dávkou u dospělých potkanů, ale hyalinní kapky v tubulech ledvin a přechodná hyperplazie byly pozorovány pouze ve studii u juvenilních potkanů. U těchto vyšších dávek vykazovali juvenilní potkani zpomalení růstu, učení a vývojových parametrů. Tyto účinky byly považovány za pravděpodobně spojené se sníženou

tělesnou hmotností a zesílenými farmakologickými účinky zonisamidu při maximální tolerované dávce.

Při expozici dávkám ekvivalentním maximální terapeutické dávce u člověka byl u potkanů pozorován snížený počet žlutých tělísek a implantačních míst; při expozici trojnásobně vyšším dávkám byl pozorován nepravidelný říjový cyklus a snížený počet živých plodů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky
Mikrokrystalická celulosa
Hydrogenovaný rostlinný olej
Natrium-lauryl-sulfát

Obal tobolky
Želatina
Oxid titaničitý (E171)
Červeň allura AC (E129)
Oranžová žluť (E110)
Šelak
Propylenglykol
Hydroxid draselný
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistry, balení po 28, 56, 84, 98 a 196 tvrdých tobolkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai Limited,
European Knowledge Centre,
Mosquito Way,
Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN,
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/307/006
EU/1/04/307/004
EU/1/04/307/011
EU/1/04/307/007
EU/1/04/307/008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. března 2005
Datum posledního prodloužení registrace: 21. prosince 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zonegran 25 mg tablety dispergovatelné v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje zonisamidum 25 mg.

Pomocná látka: 0,75 mg aspartamu (E951) v jedné tabletě dispergovatelné v ústech

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech.

Zonegran 25 mg tablety dispergovatelné v ústech jsou bílé až téměř bílé kulaté tablety s vyraženou sílou tablety („25“).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zonegran je indikován jako:
- monoterapie k léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou epilepsií (viz bod 5.1);
- přídatná terapie k léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování – dospělí

Zvyšování dávek a jejich udržování
Zonegran lze užívat v monoterapii nebo přidat ke stávající terapii u dospělých pacientů. Dávka se má titrovat na základě klinického účinku. Doporučené zvyšující se a udržovací dávky jsou uvedeny v tabulce č. 1. Někteří pacienti, zejména ti, kteří neužívají léčiva indukující CYP3A4, mohou reagovat na dávky nižší.

Vysazení
Pokud má být léčba přípravkem Zonegran ukončena, má vysazení probíhat postupně (viz bod 4.4). V klinických studiích u dospělých pacientů se používalo snížení dávky o 100 mg v týdenních intervalech se souběžnou úpravou dávek dalších antiepileptik (pokud to bylo nezbytné).

Tabulka č. 1 Dospělí pacienti – doporučené schéma zvyšování dávek a jejich udržování

Léčebné schéma	**Fáze titrace**			**Obvyklá udržovací dávka**
Monoterapie – nově diagnostikovaní dospělí pacienti	**1. + 2. týden**	**3. + 4. týden**	**5. + 6. týden**	300 mg denně (jednou denně). Při potřebě vyšších dávek: zvyšování ve dvoutýdenních intervalech o 100 mg až na maximum 500 mg.
	100 mg/den (jednou denně)	200 mg/den (jednou denně)	300 mg/den (jednou denně)	
Přídatná terapie – s léčivy indukujícími CYP3A4 (viz bod 4.5)	**1. týden**	**2. týden**	**3. až 5. týden**	300 až 500 mg denně (jednou denně nebo rozděleno do dvou dávek).
	50 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	100 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	Zvyšování v týdenních intervalech o 100 mg	
– bez léčiv indukujících CYP3A4 nebo s poruchou funkce ledvin nebo jater	**1. + 2. týden**	**3. + 4. týden**	**5. až 10. týden**	300 až 500 mg denně (jednou denně nebo rozděleno do dvou dávek). Někteří pacienti mohou reagovat na nižší dávky.
	50 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	100 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	Zvyšování ve dvoutýdenních intervalech až o 100 mg	

Všeobecná doporučení týkající se dávkování přípravku Zonegran u zvláštních populací pacientů

Pediatrická populace (ve věku 6 let a starší)

Zvyšování dávek a jejich udržování
U pediatrických pacientů ve věku 6 let a starších je nutné Zonegran přidat ke stávající terapii. Dávka se má titrovat na základě klinického účinku. Doporučené zvyšující se a udržovací dávky jsou uvedeny v tabulce č. 2. Někteří pacienti, zejména ti, kteří neužívají léčiva indukující CYP3A4, mohou reagovat na dávky nižší.

Lékaři mají upozornit pediatrické pacienty a jejich rodiče/pečovatele na výstražný rámeček pro pacienta (v příbalové informaci) týkající se prevence úpalu (viz bod 4.4: Pediatrická populace).

Tabulka č. 2 Pediatrická populace (ve věku 6 let a starší) – doporučené schéma zvyšování dávek a jejich udržování

Léčebné schéma	**Fáze titrace**		**Obvyklá udržovací dávka**	
Přídatná terapie – s léčivy indukujícími CYP3A4 (viz bod 4.5)	**1. týden**	**2. až 8. týden**	**Pacienti s hmotností 20 až 55 kg[a]**	**Pacienti s hmotností > 55 kg**
	1 mg/kg/den (jednou denně)	Zvyšování v **týdenních intervalech** o 1 mg/kg	6 až 8 mg/kg/den (jednou denně)	300–500 mg/den (jednou denně)
– bez léčiv indukujících CYP3A4	**1. + 2. týden**	**≥ 3. týden**	6 až 8 mg/kg/den (jednou denně)	300–500 mg/den (jednou denně)
	1 mg/kg/den (jednou denně)	Zvyšování v **dvoutýdenních intervalech** o 1 mg/kg		

Poznámka:

a. Aby bylo zajištěno dosažení terapeutické dávky, je nutné sledovat hmotnost dítěte a při změnách hmotnosti u pacientů s hmotností do 55 kg upravit dávku. Schéma dávkování je 6-8 mg/kg/den až do maximální dávky 500 mg/den.

Bezpečnost a účinnost přípravku Zonegran u dětí ve věku do 6 let nebo s hmotností nižší než 20 kg nebyla dosud stanovena.

Klinické studie poskytují omezené údaje o pacientech s tělesnou hmotností nižší než 20 kg. Proto se děti ve věku 6 let a starší s tělesnou hmotností nižší než 20 kg mají léčit opatrně.

Za použití komerčně dostupných sil tablet přípravku Zonegran není vždy možné přesně docílit vypočítané dávky. V těchto případech se proto doporučuje zaokrouhlit celkovou dávku přípravku Zonegran nahoru nebo dolů na nejbližší možnou dávku, které lze dosáhnout za použití komerčně dostupných sil tablet přípravku Zonegran (25 mg, 50 mg, 100 mg a 300 mg).

Vysazení
Pokud má být léčba přípravkem Zonegran ukončena, má vysazení probíhat postupně (viz bod 4.4). V klinických studiích u pediatrických pacientů se titrace dávky uskutečnila snižováním dávky v týdenních intervalech o 2 mg/kg (tj. v souladu se schématem uvedeným v tabulce č. 3).

Tabulka č. 3 Pediatrická populace (ve věku 6 let a starší) – doporučené schéma snižování dávek

Hmotnost	**Snižování v týdenních intervalech o:**
20–28 kg	25 až 50 mg/den*
29–41 kg	50 až 75 mg/den*
42–55 kg	100 mg/den*
> 55 kg	100 mg/den*

Poznámka:
* Všechny dávky se podávají jednou denně.

Starší pacienti

Při zahájení léčby u starších pacientů je třeba postupovat opatrně, protože jsou k dispozici jen omezené informace o použití přípravku Zonegran u těchto pacientů. Předepisující lékaři mají rovněž vzít v úvahu bezpečnostní profil přípravku Zonegran (viz bod 4.8).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Léčbu pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba provádět s opatrností, protože o použití přípravku Zonegran u těchto pacientů jsou k dispozici jen omezené informace a mohla by být nezbytná pomalejší titrace přípravku Zonegran. Protože se zonisamid a jeho metabolity vylučují ledvinami, má být vysazen u pacientů, u nichž dojde k akutnímu renálnímu selhání nebo kde bude pozorováno klinicky významné trvalé zvýšení kreatininu v séru.

U osob s poruchou funkce ledvin byla renální clearance jednotlivých dávek zonisamidu v pozitivní korelaci s clearance kreatininu. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací zonisamidu byla vyšší o 35 % u osob s clearance kreatininu < 20 ml/min.

Pacienti s poruchou funkce jater

Použití u pacientů s poruchou funkce jater nebylo hodnoceno. Proto se použití u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nedoporučuje. Při léčbě pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater se musí postupovat opatrně a může být nezbytná pomalejší titrace přípravku Zonegran.

Způsob podání

Zonegran tablety dispergovatelné v ústech jsou k perorálnímu podání.

Tableta dispergovatelná v ústech Zonegran se má vložit do dutiny ústní na jazyk, kde se rychle disperguje ve slinách. Vyjmutí intaktní tablety dispergovatelné v ústech z dutiny ústní je složité. Vzhledem k tomu, že tableta dispergovatelná v ústech je citlivá vůči působení vlhkosti, má se užít bezprostředně po otevření blistru. Může se zapít tekutinou nebo nemusí.

Vliv jídla

Zonegran se může užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na sulfonamidy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vyrážka neznámého původu

V souvislosti s léčbou přípravkem Zonegran se vyskytují závažné vyrážky, včetně případů Stevens-Johnsonova syndromu.

Je nutno zvážit vysazení přípravku Zonegran u pacientů, u nichž se objeví vyrážka neznámého původu. Všichni pacienti, u nichž se objeví vyrážka během užívání přípravku Zonegran, musí být pod pečlivým dohledem a zvýšená pozornost musí být věnována těm pacientům, kteří užívají současně jiná antiepileptika, jež mohou nezávisle (sama o sobě) vyvolávat kožní vyrážku.

Záchvaty z vysazení

V souladu se současnou klinickou praxí se vysazení přípravku Zonegran u pacientů s epilepsií musí provádět postupným snižováním dávky, aby se snížila pravděpodobnost záchvatů z vysazení přípravku. V situacích, kdy byl za účelem dosažení monoterapie přípravkem Zonegran tento přípravek přidán ke stávající terapii a bylo dosaženo kontroly nad záchvaty, neexistují dostatečné údaje pro vysazování souběžně podávaných antiepileptik. Proto se musí vysazování souběžně podávaných antiepileptik provádět opatrně.

Reakce na sulfonamid

Zonegran je derivátem benzisoxazolu, který obsahuje sulfonamidovou skupinu. Závažné, imunitně zprostředkované nežádoucí reakce, které jsou spojovány s léčivými přípravky obsahujícími sulfonamidovou skupinu, zahrnují vyrážku, alergickou reakci a závažné hematologické poruchy včetně aplastické anémie, která může být ve velmi vzácných případech fatální.

Byly hlášeny případy agranulocytózy, trombocytopenie, leukopenie, aplastické anémie, pancytopenie a leukocytózy. K posouzení případné souvislosti mezi dávkou, dobou trvání léčby a těmito účinky není dostatek informací.

Akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

U dospělých a pediatrických pacientů, kterým byl podáván zonisamid, byl hlášen syndrom akutní myopie provázený sekundárním glaukomem s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují akutní nástup snížené zrakové ostrosti a/nebo bolest oka. Oftalmologické nálezy mohou zahrnovat myopii, snižování hloubky přední komory, oční hyperemii (zarudnutí) a zvýšený nitrooční tlak. Tento syndrom může souviset se supraciliární efuzí, jejímž důsledkem je přední dislokace čočky a duhovky, a se sekundárním glaukomem s uzavřeným úhlem. Příznaky se mohou vyskytnout v řádu hodin až týdnů od začátku léčby. Léčba zahrnuje ukončení podávání zonisamidu tak rychle, jak je to dle úsudku ošetřujícího lékaře možné, a příslušná opatření na snížení nitroočního tlaku. Neléčený zvýšený nitrooční tlak jakéhokoliv původu může vést k závažným následkům, včetně trvalé ztráty zraku. Při léčbě pacientů s poruchami oka v anamnéze je třeba při léčbě zonisamidem postupovat s opatrností.

Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Rovněž v metaanalýze randomizovaných, placebem kontrolovaných studií antiepileptik bylo prokázáno mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupné údaje nevylučují možnost zvýšeného rizika u přípravku Zonegran.

Proto je nutné u pacientů monitorovat známky sebevražedných myšlenek a chování a zvážit vhodnou léčbu. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) musí být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou péči, objeví-li se známky sebevražedných myšlenek a chování.

Ledvinové kameny

U některých pacientů, zejména u pacientů s predispozicí k nefrolitiáze, může být zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů a výskytu s tím spojených známek a příznaků, např. ledvinové koliky, bolesti ledvin nebo bolesti v boku. Nefrolitiáza může vést k chronickému poškození ledvin. Mezi rizikové faktory nefrolitiázy patří dřívější tvorba kamenů a nefrolitiáza a hyperkalciurie v rodinné anamnéze. Žádný z těchto rizikových faktorů není spolehlivým prediktorem tvorby kamenů v průběhu léčby zonisamidem. Dále mohou být vystaveni zvýšenému riziku pacienti užívající jiná léčiva spojovaná s nefrolitiázou. Zvýšený příjem tekutin a výdej moči může pomoci snížit riziko tvorby kamenů, zejména u pacientů s predisponujícími rizikovými faktory.

Metabolická acidóza

S léčbou přípravkem Zonegran je spojena hyperchloremická non-anion gap metabolická acidóza (tj. snížení sérových bikarbonátů pod normální referenční rozmezí při absenci chronické respirační alkalózy). Tato metabolická acidóza je způsobena ztrátou bikarbonátů ledvinami v důsledku inhibičního účinku zonisamidu na karboanhydrázu. Taková nerovnováha elektrolytů byla pozorována při užívání přípravku Zonegran v placebem kontrolovaných klinických studiích a v období po uvedení přípravku na trh. Metabolická acidóza vyvolaná zonisamidem se zpravidla vyskytuje v rané fázi léčby, nicméně objevit se může kdykoli během léčby. Úbytky bikarbonátů jsou obvykle nízké až střední (průměrný pokles zhruba o 3,5 mEq/l při denních dávkách 300 mg u dospělých); vzácně se u pacientů mohou objevit závažnější úbytky. Podmínky nebo terapie, které jsou predispozicí pro acidózu (např. onemocnění ledvin, závažné respirační poruchy, status epilepticus, průjem, chirurgické zákroky, ketogenní dieta nebo léčivé přípravky), mohou přispívat k účinku zonisamidu na snížení bikarbonátů.

Zdá se, že riziko metabolické acidózy indukované zonisamidem je častější a závažnější u mladších pacientů. U pacientů užívajících zonisamid, u nichž jsou přítomny okolnosti, které mohou zvýšit riziko acidózy, nebo u nichž existuje zvýšené riziko nežádoucích následků metabolické acidózy, a u pacientů s příznaky svědčícími pro metabolickou acidózu je třeba provést patřičné vyšetření a monitorování sérového bikarbonátu. Pokud se metabolická acidóza rozvine a přetrvává, je třeba zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby přípravkem Zonegran (za použití postupného vysazování nebo snižování terapeutických dávek), protože se může rozvinout osteopenie.
Pokud je navzdory přetrvávající metabolické acidóze učiněno rozhodnutí pokračovat v léčbě přípravkem Zonegran, je třeba zvážit alkalizující léčbu.

Při podávání přípravku Zonegran dospělým pacientům, kteří jsou současně léčeni inhibitory karboanhydrázy, například topiramátem nebo acetazolamidem, by se mělo postupovat opatrně, protože neexistuje dostatek údajů pro vyloučení farmakodynamické interakce (viz také bod 4.4 Pediatrická populace a bod 4.5).

Úpal

Zvláště u pediatrických pacientů byly hlášeny případy sníženého pocení a zvýšené tělesné teploty (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 Pediatrická populace). U dospělých pacientů je nutné postupovat opatrně v případě, kdy je Zonegran předepisován s jinými léčivými přípravky, které pacienty predisponují k potížím spojeným s působením tepla; do této skupiny patří inhibitory karboanhydrázy a léčivé přípravky s anticholinergní aktivitou (viz také bod 4.4 Pediatrická populace).

Pankreatitida

U pacientů užívajících Zonegran, u nichž se objevily klinické známky a příznaky pankreatitidy, se doporučuje sledovat hladiny pankreatické lipázy a amylázy. Jestliže je pankreatitida zjevná, přičemž neexistuje další zřejmá příčina, doporučuje se zvážit vysazení přípravku Zonegran a zahájit příslušnou léčbu.

Rhabdomyolýza

U pacientů užívajících Zonegran, u nichž se objevují závažná bolest svalů a/nebo slabost za přítomnosti či nepřítomnosti horečky, se doporučuje, aby byly vyhodnoceny markery poškození svalů, zahrnující sérové hladiny kreatinfosfokinázy a aldolázy. Jsou-li zvýšeny, přičemž neexistuje další zřejmá příčina, například trauma nebo záchvaty grand mal, doporučuje se zvážit vysazení přípravku Zonegran a zahájit příslušnou léčbu.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Zonegran a ještě po dobu jednoho měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6). Lékaři, kteří léčí pacientky přípravkem Zonegran, se mají snažit zajistit, aby tyto pacientky užívaly odpovídající antikoncepci, a na základě

svého klinického úsudku rozhodnout, zda jsou perorální kontraceptiva vhodná nebo složky perorálních kontraceptiv vhodné pro klinický stav každé pacientky.

Tělesná hmotnost

Zonegran může způsobit pokles tělesné hmotnosti. Jestliže pacient ztrácí tělesnou hmotnost nebo má podváhu během užívání tohoto léku, je možné uvažovat o potravinovém doplňku nebo zvýšení příjmu potravy. Pokud dojde k podstatnému nežádoucímu úbytku tělesné hmotnosti, mělo by se zvážit vysazení přípravku Zonegran. Pokles tělesné hmotnosti je potenciálně závažnější u dětí (viz bod 4.4 Pediatrická populace).

Pediatrická populace

Upozornění a opatření uvedená výše lze uplatnit také u dospívajících a pediatrických pacientů. Upozornění a opatření uvedená níže jsou důležitější pro pediatrické a dospívající pacienty.

Úpal a dehydratace

Prevence přehřátí a dehydratace u dětí

Zonegran může u dětí způsobovat snížené pocení a přehřátí. Pokud se tento stav neléčí, může vést k poškození mozku a úmrtí dítěte. Děti jsou nejvíce ohroženy zvláště za horkého počasí.

Jestliže dítě užívá přípravek Zonegran:
- je třeba dítě ochlazovat, zvláště za horkého počasí,
- dítě se musí vyvarovat velké fyzické zátěže, zvláště za horkého počasí,
- dítě musí pít velké množství studené vody,
- dítě nesmí užívat žádné z těchto léků:

inhibitory karboanhydrázy (např. topiramát a acetazolamid) a anticholinergní látky (např. klomipramin, hydroxyzin, difenhydramin, haloperidol, imipramin, oxybutynin).

JESTLIŽE SE U DÍTĚTE VYSKYTNE KTERÝKOLI Z NÍŽE UVEDENÝCH PŘÍZNAKŮ, JE NUTNÉ OKAMŽITĚ VYHLEDAT LÉKAŘSKOU PÉČI:
Kůže je na dotek velmi horká a dítě se potí málo nebo vůbec, nebo dítě začne být zmatené, má svalové křeče, rychleji mu tluče srdce nebo zrychleně dýchá.

- Odveďte dítě na chladné, stinné místo.
- Chlaďte kůži dítěte vodou.
- Dejte dítěti napít studené vody.

Zvláště u pediatrických pacientů byly hlášeny případy sníženého pocení a zvýšené tělesné teploty. V některých případech byl diagnostikován úpal vyžadující hospitalizaci. Byl hlášen úpal vyžadující hospitalizaci s následkem smrti. Většina těchto případů byla hlášena v obdobích teplého počasí. Lékaři musí pacienty a jejich pečovatele informovat o potenciální závažnosti úpalu, o situacích, v nichž může k přehřátí dojít, a také o krocích, které je nutné podniknout v případě výskytu jakýchkoli známek či příznaků. Je nutné varovat pacienty nebo osoby, jež o ně pečují, aby udržovali hydrataci organismu a vyvarovali se působení nadměrných teplot a namáhavé fyzické činnosti v závislosti na stavu pacienta. Lékaři, kteří lék předepisují, mají upozornit pediatrické pacienty a jejich rodiče/pečovatele na pokyny uvedené v příbalové informaci, týkající se prevence úpalu a přehřátí u dětí. V případě známek nebo příznaků dehydratace, oligohidrózy nebo zvýšené tělesné teploty je nutné zvážit vysazení přípravku Zonegran.

Zonegran se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými léčivými přípravky, které predisponují pacienta k poruchám souvisejícím s teplem; mezi takové léky patří inhibitory karboanhydrázy a léčivé přípravky s anticholinergní aktivitou.

Tělesná hmotnost
Pokles tělesné hmotnosti vedoucí ke zhoršení celkového stavu a selhání antiepileptické léčby byl spojen s fatálním průběhem (viz bod 4.8). Zonegran se nedoporučuje u pediatrických pacientů, kteří mají podváhu (definice kategorií BMI upravené podle věku dle WHO) nebo mají sníženou chuť k jídlu.

Výskyt poklesu tělesné hmotnosti je stejný napříč věkovými skupinami (viz bod 4.8); vzhledem k potenciální závažnosti poklesu tělesné hmotnosti u dětí je však nutné sledovat u této populace hmotnost. Pokud se tělesná hmotnost pacienta nezvyšuje v souladu s růstovými grafy, je nutné zvážit použití potravinových doplňků nebo zvýšení příjmu potravy; jinak je nutné Zonegran vysadit.

Klinické studie poskytují omezené údaje o pacientech s tělesnou hmotností nižší než 20 kg. Proto se děti ve věku 6 let a starší s tělesnou hmotností nižší než 20 kg mají léčit opatrně. Dlouhodobý účinek poklesu tělesné hmotnosti na růst a vývoj v pediatrické populaci není znám.

Metabolická acidóza
Zdá se, že riziko metabolické acidózy indukované zonisamidem je častější a závažnější u pediatrických a dospívajících pacientů. V této populaci se má provádět příslušné hodnocení a monitorování hladin sérového bikarbonátu (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 – Metabolická acidóza; informace o výskytu nízkého bikarbonátu jsou uvedeny v bodě 4.8). Dlouhodobý účinek nízkých hladin bikarbonátu na růst a vývoj není znám.

Zonegran se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými inhibitory karboanhydrázy, např. topiramátem a acetazolamidem (viz bod 4.5).

Ledvinové kameny
U pediatrických pacientů se objevily ledvinové kameny (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 Ledvinové kameny).
U některých pacientů, zejména u pacientů s predispozicí k nefrolitiáze, může být zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů a výskytu s tím spojených známek a příznaků, např. ledvinové koliky, bolesti ledvin nebo bolesti v boku. Nefrolitiáza může vést k chronickému poškození ledvin. Mezi rizikové faktory nefrolitiázy patří dřívější tvorba kamenů a nefrolitiáza a hyperkalciurie v rodinné anamnéze. Žádný z těchto rizikových faktorů není spolehlivým prediktorem tvorby kamenů v průběhu léčby zonisamidem.
Zvýšený příjem tekutin a výdej moči může napomoci při snížení rizika tvorby kamenů, zejména u pacientů s predisponujícími rizikovými faktory. Vyšetření ledvin ultrazvukem se má provádět dle uvážení lékaře. V případě, že se zjistí přítomnost ledvinových kamenů, je nutné Zonegran vysadit.

Dysfunkce jater
U pediatrických a dospívajících pacientů se objevily zvýšené hladiny hepatobiliárních parametrů, např. alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST), gamaglutamyltransferázy (GGT) a bilirubinu. U pozorovaných hodnot nad horní hranicí normálu nebyla nalezena žádná souvislost. Pokud však existuje podezření na jaterní příhodu, je nutné zhodnotit funkci jater a zvážit vysazení přípravku Zonegran.

Kognitivní funkce
Kognitivní porucha byla u pacientů trpících epilepsií spojena se základní patologií a/nebo s podáváním antiepileptické léčby. V placebem kontrolované studii zonisamidu provedené u pediatrických a dospívajících pacientů byla část pacientů s kognitivní poruchou numericky větší ve skupině se zonisamidem než ve skupině s placebem.

Pomocné látky

Tablety dispergovatelné v ústech Zonegran obsahují sladidlo nazývané aspartam (E951), které je zdrojem fenylalaninu a může být škodlivé pro pacienty s fenylketonurií.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek přípravku Zonegran na enzymy cytochromu P450

V *in vitro* studiích s použitím lidských jaterních mikrozomů byla při hladinách zonisamidu přibližně dvojnásobných nebo vyšších, než jsou klinicky významné sérové hladiny nenavázaného zonisamidu, prokázána nulová nebo malá (< 25 %) inhibice izoenzymů 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A4 cytochromu P450. Proto se nepředpokládá, že by Zonegran ovlivňoval farmakokinetiku jiných léčivých přípravků prostřednictvím mechanismů zprostředkovaných cytochromem P450, jak bylo prokázáno *in vivo* u karbamazepinu, fenytoinu, ethinylestradiolu a desipraminu.

Potenciál přípravku Zonegran k ovlivňování dalších léčivých přípravků

Antiepileptika
U pacientů s epilepsií nevedlo podávání přípravku Zonegran v ustáleném stavu ke klinicky významným farmakokinetickým účinkům na karbamazepin, lamotrigin, fenytoin nebo valproát sodný.

Perorální kontraceptiva
V klinických studiích u zdravých subjektů podávání přípravku Zonegran v ustáleném stavu neovlivnilo sérové koncentrace ethinylestradiolu ani norethisteronu kombinovaného perorálního kontraceptiva.

Inhibitory karboanhydrázy
Zonegran se má používat opatrně u dospělých pacientů léčených současně inhibitory karboanhydrázy, např. topiramátem a acetazolamidem, z důvodu nedostatku údajů pro vyloučení možných farmakodynamických interakcí (viz bod 4.4).

Zonegran se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými inhibitory karboanhydrázy, např. topiramátem a acetazolamidem (viz bod 4.4 Pediatrická populace).

P-gp substrát
Studie *in vitro* prokazuje, že zonisamid je slabým inhibitorem P-gp (MDR1) s IC_{50} 267 μmol/l a zonisamid má teoretický potenciál ovlivňovat farmakokinetiku látek, které jsou substráty P-gp. Při zahájení nebo ukončení léčby zonisamidem, případně při změně dávky zonisamidu, u pacientů, kterým jsou rovněž podávány léčivé přípravky, které jsou P-gp substráty (např. digoxin, chinidin), se doporučuje postupovat opatrně.

Potenciální interakce léčivých přípravků ovlivňujících Zonegran

V klinických studiích nemělo současné podávání lamotriginu zjevný účinek na farmakokinetiku zonisamidu. Kombinace přípravku Zonegran s jinými léčivými přípravky, které mohou vést ke vzniku urolitiázy, může zvýšit riziko vzniku ledvinových kamenů; proto je třeba vyvarovat se současného podávání takových léčivých přípravků.

Zonisamid je částečně metabolizován CYP3A4 (redukční štěpení) a rovněž N-acetyltransferázami a konjugací s kyselinou glukuronovou. Proto látky, které mohou indukovat či inhibovat tyto enzymy, mohou ovlivňovat farmakokinetiku zonisamidu:

- Indukce enzymu: Expozice zonisamidu je nižší u epileptických pacientů užívajících léčivé přípravky indukující CYP3A4, například fenytoin, karbamazepin a fenobarbital. Je nepravděpodobné, že tyto účinky budou klinicky významné při přidání přípravku Zonegran k existující terapii; ovšem mohou nastat změny v koncentracích zonisamidu, jestliže dojde k vysazení dalších antiepileptik indukujících CYP3A4 nebo jiných léčivých přípravků, úpravě jejich dávky či zahájení jejich podávání, a může být nutná úprava dávky přípravku Zonegran. Rifampicin je silným induktorem CYP3A4. Bude-li společné podávání nezbytné, má být pacient bedlivě sledován a dávka přípravku Zonegran a dalších substrátů CYP3A4 se má upravit podle potřeby.

- Inhibice CYP3A4: Na základě klinických údajů se zdá, že známé specifické a nespecifické inhibitory CYP3A4 nemají žádný klinicky významný účinek na farmakokinetické parametry expozice zonisamidu. Podávání ketokonazolu (400 mg/den) nebo cimetidinu (1200 mg/den) za ustáleného stavu nemělo klinicky významné účinky na farmakokinetiku jedné dávky zonisamidu podané zdravým jedincům. Proto při společném podávání se známými inhibitory CYP3A4 pravděpodobně nebude nutná úprava dávkování přípravku Zonegran.

Pediatrická populace
Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Zonegran a ještě po dobu jednoho měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Zonegran těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Zonegran smí být během těhotenství podáván pouze, pokud je to podle názoru lékaře nezbytně nutné, a pouze v případě, kdy se potenciální prospěch považuje za takový, aby ospravedlnil riziko pro plod. U pacientek plánujících těhotenství je třeba znovu prověřit nezbytnost antiepileptické léčby. Jestliže bude Zonegran předepsán, doporučuje se pečlivé sledování pacientek.

Ženy, u nichž je pravděpodobné, že otěhotní, se mají obrátit na specialistu, aby bylo možné zvolit optimální léčbu během těhotenství. Ženy ve fertilním věku mají být poučeny specialistou ohledně možných účinků přípravku Zonegran na plod a před započetím léčby mají být s pacientkou projednána rizika v poměru k výhodám. U potomků matek léčených antiepileptiky je riziko vrozené vady zvýšeno 2-3krát. Mezi nejčastěji hlášené vady patří rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a defekt neurální trubice. Léčba několika antiepileptiky najednou může být spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie.

Antiepileptická léčba se nemá ukončovat náhle, protože to může vést k propuknutí záchvatů, které by mohly mít závažné následky pro matku i dítě.

Kojení

Zonisamid se vylučuje do lidského mateřského mléka; koncentrace v mateřském mléce je podobná koncentraci v plazmě matky. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Zonegran. Kvůli dlouhé retenční době zonisamidu v lidském organismu se kojení nesmí obnovit dříve než za jeden měsíc od ukončení léčby přípravkem Zonegran.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné klinické údaje týkající se účinků zonisamidu na fertilitu u člověka. Studie se zvířaty prokázaly změny parametrů fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Avšak vzhledem k tomu, že někteří pacienti mohou trpět ospalostí nebo mít problémy s koncentrací, zejména na

počátku léčby nebo po zvýšení dávky, musí být pacienti upozorněni na to, aby postupovali opatrně během činností vyžadujících vysoký stupeň bdělosti, např. při řízení vozidel či obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích byl Zonegran podáván více než 1200 pacientům, více než 400 z nich užívalo Zonegran alespoň 1 rok. Dále existují rozsáhlé zkušenosti se zonisamidem v Japonsku po jeho uvedení na trh od roku 1989 a v USA od roku 2000.

Je nutné uvést, že Zonegran je derivátem benzisoxazolu, který obsahuje sulfonamidovou skupinu. Závažné imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, které jsou spojovány s léčivými přípravky obsahujícími sulfonamidovou skupinu, zahrnují vyrážku, alergickou reakci a závažné hematologické poruchy včetně aplastické anémie, která může být velmi vzácně fatální (viz bod 4.4).

Nejčastějšími nežádoucími účinky v kontrolovaných studiích přídatné terapie byly somnolence, závrať a anorexie. Nejčastějšími nežádoucími účinky v randomizované, kontrolované studii monoterapie porovnávající zonisamid s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním byly snížená hladina bikarbonátů, snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti. Incidence výrazně abnormálně nízkých hladin bikarbonátů v séru (pokles na méně než 17 mEq/l a o více než 5 mEq/l) byla 3,8 %. Incidence výrazného poklesu tělesné hmotnosti o 20 % a více byla 0,7 %.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky spojené s přípravkem Zonegran zjištěné v klinických studiích a v rámci sledování po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v následující tabulce. Četnosti výskytu jsou uspořádány podle následujícího schématu:

velmi časté	≥ 1/10
časté	≥ 1/100 až < 1/10
méně časté	≥ 1/1 000 až < 1/100
vzácné	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
velmi vzácné	< 1/10 000
není známo	z dostupných údajů nelze určit

Tabulka č. 4 Nežádoucí účinky spojené s přípravkem Zonegran zjištěné v klinických studiích přídatné léčby a v rámci sledování po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Velmi vzácné**
Infekce a infestace			Pneumonie Infekce močového traktu	
Poruchy krve a lymfatického systému		Ekchymóza		Agranulocytóza Aplastická anémie Leukocytóza Leukopenie Lymfadenopatie Pancytopenie Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita		Syndrom lékem indukované přecitlivělosti Vyrážka po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Velmi vzácné**
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		Hypokalémie	Metabolická acidóza Renální tubulární acidóza
Psychiatrické poruchy	Agitace Iritabilita Stav zmatenosti Deprese	Afektivní labilita Anxieta Nespavost Psychotická porucha	Zlost Agrese Sebevražedné myšlenky Pokus o sebevraždu	Halucinace
Poruchy nervového systému	Ataxie Závrať Porucha paměti Somnolence	Bradyfrenie Porucha pozornosti Nystagmus Parestézie Porucha řeči Třes	Konvulze	Amnézie Kóma Záchvat grand mal Myastenický syndrom Maligní neuroleptický syndrom Status epilepticus
Poruchy oka	Diplopie			Glaukom s uzavřeným úhlem Bolest oka Myopie Rozmazané vidění Snížená zraková ostrost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Dyspnoe Aspirační pneumonie Respirační porucha Hypersenzitivní pneumonitida
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha Zácpa Průjem Dyspepsie Nauzea	Zvracení	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest			Cholecystitida Cholelitiáza	Hepatocelulární poškození
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka Pruritus Alopecie		Anhidróza Multiformní erytém Stevens-Johnsonův syndrom Toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest		Nefrolitiáza	Močové kameny	Hydronefróza Renální selhání Abnormality moče
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava Onemocnění podobné chřipce Pyrexie Periferní edém		
Vyšetření	Snížená	Snížená tělesná		Zvýšená hladina

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Velmi vzácné**
	hladina bikarbonátu	hmotnost		kreatinfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina kreatininu v krvi Zvýšená hladina močoviny v krvi Abnormální jaterní testy
Poranění, otravy a procedurální komplikace				Úpal

Navíc byly zaznamenány izolované případy náhlého neobjasněného úmrtí u pacientů s epilepsií (*sudden unexplained death in epilepsy patients*, SUDEP), kteří užívali Zonegran.

Tabulka č. 5 Nežádoucí účinky v randomizované, kontrolované studii monoterapie porovnávající zonisamid s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA†)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**
Infekce a infestace			Infekce močového traktu Pneumonie
Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie Trombocytopenie
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu	Hypokalémie
Psychiatrické poruchy		Agitace Deprese Nespavost Změny nálad Anxieta	Stav zmatenosti Akutní psychóza Agrese Sebevražedné myšlenky Halucinace
Poruchy nervového systému		Ataxie Závrať Porucha paměti Somnolence Bradyfrenie Porucha pozornosti Parestézie	Nystagmus Porucha řeči Třes Konvulze
Poruchy oka		Diplopie	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Respirační porucha
Gastrointestinální poruchy		Zácpa Průjem Dyspepsie Nauzea Zvracení	Bolest břicha
Poruchy jater a žlučových cest			Akutní cholecystitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka	Pruritus Ekchymóza
Celkové poruchy		Únava	

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA†)	Velmi časté	Časté	Méně časté
a reakce v místě aplikace		Pyrexie Podrážděnost	
Vyšetření	Snížená hladina bikarbonátu	Snížená tělesná hmotnost Zvýšená hladina kreatininfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina alaninaminotransferázy Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Abnormální vyšetření moči

† MedDRA verze 13.1

Další informace o zvláštních populacích:

Starší pacienti
Sdružená analýza údajů o bezpečnosti u 95 starších osob prokázala relativně vyšší frekvenci hlášení periferního edému a pruritu ve srovnání s dospělou populací.

Zhodnocení údajů po uvedení přípravku na trh naznačuje, že pacienti ve věku 65 let nebo starší udávají vyšší frekvenci výskytu následujících příhod v porovnání s obecnou populací: Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a syndrom hypersenzitivity vyvolaný léčivem (*drug induced hypersensitivity syndrome*, DIHS).

Pediatrická populace
Profil nežádoucích příhod zonisamidu u pediatrických pacientů ve věku 6 až 17 let v placebem kontrolovaných klinických studiích odpovídal profilu nežádoucích příhod zonisamidu u dospělých. Mezi 465 subjekty v pediatrické databázi bezpečnosti (včetně dalších 67 subjektů z prodloužené fáze kontrolovaného klinického hodnocení) bylo 7 případů úmrtí (1,5 %; 14,6/1 000 pacientoroků): 2 případy status epilepticus, z nichž jeden souvisel se závažným poklesem hmotnosti (10 % za 3 měsíce) u subjektu s podváhou a následnou neschopností užívat léky; 1 případ poranění/hematomu hlavy a 4 případy úmrtí u subjektů s dříve existujícím funkčním neurologickým deficitem z různých příčin (2 případy sepse/orgánového selhání vyvolaných pneumonií, 1 případ SUDEP a 1 případ poranění hlavy). Celkem 70,4 % pediatrických pacientů, kteří dostávali zonisamid v kontrolované studii nebo v jejím nezaslepeném prodloužení, mělo alespoň jednou hodnotu bikarbonátu nižší než 22 mmol/l, vyžadující léčbu. Hladina bikarbonátu byla nízká také dlouho (medián 188 dní). Sdružená analýza údajů o bezpečnosti u 420 pediatrických subjektů (183 subjektů ve věku 6 až 11 let a 237 subjektů ve věku 12 až 16 let s průměrnou dobou expozice přibližně 12 měsíců) prokázala relativně vyšší frekvenci hlášení pneumonie, dehydratace, sníženého pocení, abnormálních jaterních testů, zánětu středního ucha, faryngitidy, sinusitidy a infekcí horních cest dýchacích, kašle, epistaxe a rinitidy, bolesti břicha, zvracení, vyrážky, ekzému a horečky ve srovnání s dospělou populací (zejména u subjektů ve věku do 12 let) a s nízkou incidencí amnézii, zvýšenou hladinu kreatininu, lymfadenopatii a trombocytopenii. Incidence poklesu tělesné hmotnosti o 10 % nebo více byla 10,7 % (viz bod 4.4). U některých případů poklesu tělesné hmotnosti byl opožděný přechod k dalšímu Tannerovu stadiu a opožděné zrání kostí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Objevily se případy náhodného a úmyslného předávkování u dospělých a pediatrických pacientů. V některých případech byla předávkování asymptomatická, zejména pokud neprodleně došlo ke zvracení nebo byla provedena laváž. V některých případech bylo předávkování následováno příznaky, např. somnolencí, nauzeou, gastritidou, nystagmem, myoklonií, kómatem, bradykardií, sníženou funkcí ledvin, hypotenzí a respirační depresí. Velmi vysoká plazmatická koncentrace zonisamidu 100,1 μg/ml byla zaznamenána přibližně 31 hodin poté, co se pacient předávkoval přípravkem Zonegran a klonazepamem. Pacient upadl do kómatu a nastala u něho respirační deprese, ale za pět dní nabyl znovu vědomí bez následků.

Léčba

Nejsou k dispozici žádná specifická antidota pro předávkování přípravkem Zonegran. Při podezření na nedávné předávkování může být indikováno vyprázdnění žaludku gastrickou laváží nebo vyvoláním zvracení za obvyklých opatření k ochraně dýchacích cest. Je indikována všeobecná podpůrná péče včetně častého monitorování vitálních funkcí a pečlivého sledování. Zonisamid má dlouhý eliminační poločas, proto mohou jeho účinky přetrvávat. I když nebyla hemodialýza formálně testována jako léčba při předávkování, snižovala hemodialýza plazmatické koncentrace zonisamidu u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin a může být považována za léčbu předávkování, je-li léčba klinicky indikována.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX15

Zonisamid je derivátem benzisoxazolu. Je to antiepileptikum se slabou aktivitou karboanhydrázy *in vitro*. Chemicky není příbuzný s dalšími antiepileptiky.

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku zonisamidu není plně objasněn, ale zdá se, že působí na napěťově řízené natriové a kalciové kanály, čímž přeruší synchronizované výboje neuronů, sníží šíření výbojů a přeruší následnou epileptickou aktivitu. Zonisamid má rovněž modulační účinek na inhibici neuronů zprostředkovanou GABA.

Farmakodynamické účinky

Antikonvulzivní aktivita zonisamidu byla vyhodnocována v celé řadě modelů u několika živočišných druhů s indukovanými či přirozenými záchvaty a ukázalo se, že v těchto modelech zonisamid působí jako širokospektrální antiepileptikum. Zonisamid zamezuje křečím vyvolaným maximálním elektrošokem a omezuje šíření záchvatu včetně propagace záchvatů z kortexu do subkortikálních struktur a potlačuje ložisko epileptogenní aktivity. Na rozdíl od fenytoinu a karbamazepinu však zonisamid působí přednostně na záchvaty vznikající v kortexu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Monoterapie u parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní

Účinnost zonisamidu v monoterapii byla stanovena v dvojitě zaslepené studii noninferiority s paralelními skupinami, v níž byl zonisamid srovnáván s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním u 583 dospělých pacientů s nově diagnostikovanými parciálními záchvaty se sekundárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty nebo bez nich. Pacienti byli randomizováni do skupin léčených karbamezapinem a zonisamidem po dobu až 24 měsíců v závislosti na jejich reakci.

U pacientů byla provedena titrace na úvodní cílovou dávku 600 mg karbamazepinu nebo 300 mg zonisamidu. U pacientů, u nichž došlo k záchvatu, byla provedena titrace na další cílovou dávku, tj. 800 mg karbamazepinu nebo 400 mg zonisamidu. U pacientů, u nichž došlo k dalšímu záchvatu, byla provedena titrace na maximální cílovou dávku 1200 mg karbamazepinu nebo 500 mg zonisamidu. Pacienti, u nichž se neobjevil žádný záchvat po dobu 26 týdnů při úrovni cílové dávky, pokračovali v užívání této dávky po dalších 26 týdnů. Hlavní výsledky této studie jsou uvedeny v následující tabulce:

Tabulka č. 6 Výsledky týkající se účinnosti dle studie monoterapie 310

	Zonisamid	**Karbamazepin**		
n (ITT populace)	281	300		
Šest měsíců bez záchvatu			Rozdíl	$IS_{95\%}$
PP populace*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 %; 3,1 %
ITT populace	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 %; 1,4 %
≤ 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 %; 3,7 %
> 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 %; 5,6 %
Dvanáct měsíců bez záchvatu				
PP populace	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	-17,2 %; 1,5 %
ITT populace	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	-16,1 %; 0,7 %
≤ 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 %; 1,3 %
> 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 %; 17,4 %
Podtyp záchvatu (6 měsíců bez záchvatu – PP populace)				
Všechny parciální	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 %; 0,0 %
Jednoduchý parciální	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 %; 14,7 %
Komplexní parciální	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 %; -5,9 %
Všechny generalizované tonicko-klonické	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 %; 6,0 %
Sekundární tonicko-klonické	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 %; 7,1 %
Generalizované tonicko-klonické	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 %; 10,5 %

PP = populace absolvující léčbu dle protokolu (*Per Protocol Population*); ITT = populace s léčebným záměrem (*Intent to Treat*)
*Primární cílový parametr

Přídatná terapie při léčbě dospělých pacientů s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní

U dospělých pacientů byla účinnost přípravku Zonegran prokázána ve 4 dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích v délce trvání 24 týdnů s dávkováním buď jednou či dvakrát denně.

Tyto studie prokázaly, že medián snížení frekvence parciálních záchvatů souvisí s dávkou přípravku Zonegran při ustálené účinnosti v dávkách 300-500 mg denně.

Pediatrická populace

Přídatná terapie při léčbě dospívajících a pediatrických pacientů (ve věku 6 let a starších) s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní

U pediatrických pacientů (ve věku 6 let a starších) byla účinnost zonisamidu prokázána ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii, do které bylo zařazeno 207 subjektů. Doba léčby byla až 24 týdnů. Snížení frekvence výskytu záchvatů o 50 % nebo více oproti výchozí hodnotě v průběhu 12týdenního období se stabilní dávkou bylo pozorováno u 50 % subjektů léčených zonisamidem a u 31 % pacientů s placebem.

Zvláštní bezpečnostní témata, která vyplynula z pediatrických studií, byla: snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti, snížené hladiny bikarbonátu, zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů a dehydratace. Všechny tyto účinky, a zvláště pokles hmotnosti, mohou mít škodlivý vliv na růst a vývoj a mohou vést k celkovému zhoršení zdraví. Údaje o účincích na dlouhodobý růst a vývoj jsou omezené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Zonegran tablety dispergovatelné v ústech jsou bioekvivalentní tvrdým tobolkám zonisamidu s podobnou rychlostí a mírou absorpce. Zonegran tablety dispergovatelné v ústech lze použít jako alternativu přípravku Zonegran tvrdé tobolky.

Absorpce

Zonisamid je po perorálním podání téměř úplně absorbován, maximálních sérových nebo plazmatických koncentrací dosahuje obecně během 2 až 5 hodin po podání. Předpokládá se, že metabolismus prvního průchodu je zanedbatelný. Absolutní biologická dostupnost se odhaduje přibližně na 100 %. Perorální biologická dostupnost není ovlivněna potravou, ačkoliv dosažení maximálních plazmatických a sérových koncentrací může být opožděné.

Hodnoty plochy pod křivkou a maximální koncentrace zonisamidu se zvyšovaly téměř lineárně po jednorázové dávce v rozmezí dávek 100-800 mg a po opakovaných dávkách v rozmezí 100-400 mg jednou denně. Zvýšení za ustáleného stavu bylo mírně vyšší než se na základě dávky očekávalo, pravděpodobně kvůli saturovatelné vazbě zonisamidu na erytrocyty. Ustáleného stavu bylo dosaženo během 13 dnů. V porovnání s jednorázovou dávkou se zaznamenává mírně vyšší akumulace, než by se očekávalo.

Distribuce

Zonisamid se ze 40-50 % váže na proteiny lidské plazmy, přičemž studie *in vitro* prokazují, že vazba není ovlivněna přítomností různých antiepileptik (tj. fenytoinu, fenobarbitalu, karbamazepinu a valproátu sodného). Zdánlivý distribuční objem je přibližně 1,1-1,7 l/kg u dospělých, což naznačuje, že zonisamid je značně distribuován do tkání. Poměr erytrocyty/plazma je přibližně 15 při nízkých koncentracích a přibližně 3 při vyšších koncentracích.

Biotransformace

Zonisamid je metabolizován primárně redukčním štěpením benzisoxazolového kruhu parentálního léčiva prostřednictvím CYP3A4, za vzniku 2-sulfamoylacetylfenolu (SMAP), a také N-acetylací. Parentální léčivo a SMAP mohou být navíc glukuronidovány. Metabolity, které nelze v plazmě detekovat, jsou bez antikonvulzivní aktivity. Neexistuje žádný důkaz toho, že zonisamid indukuje svůj vlastní metabolismus.

Eliminace

Zdánlivá clearance zonisamidu za ustáleného stavu po perorálním podání je přibližně 0,70 l/h a terminální eliminační poločas je přibližně 60 hodin za nepřítomnosti induktorů CYP3A4. Eliminační poločas nezávisel na dávce a nebyl ovlivněn opakovaným podáváním. Fluktuace sérových či plazmatických koncentrací v průběhu intervalu mezi dávkami je nízká (< 30 %). Hlavní cestou exkrece metabolitů zonisamidu a nezměněného léčiva je moč. Renální clearance nezměněného zonisamidu je relativně nízká (přibližně 3,5 ml/min), asi 15 až 30 % dávky se eliminuje v nezměněné podobě.

Linearita/nelinearita

Expozice zonisamidu se zvyšuje s časem přibližně po dobu 8 týdnů, dokud není dosaženo ustáleného stavu. Při porovnání stejné úrovně dávky se zdá, že jedinci s vyšší celkovou tělesnou hmotností mají nižší sérové koncentrace za ustáleného stavu, ale zdá se, že tento vliv je poměrně mírný. Věk (≥ 12 let) a pohlaví po úpravě na tělesnou hmotnost nemají žádný zjevný vliv na expozici zonisamidu u epileptických pacientů během užívání ustálené dávky. Při používání antiepileptik včetně induktorů CYP3A4 není nutné upravovat dávku.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Zonisamid snižuje průměrnou 28denní frekvenci záchvatů a pokles je úměrný (log-lineárně) průměrné koncentraci zonisamidu.

Zvláštní skupiny pacientů
U jedinců s poruchou funkce ledvin byla renální clearance jednorázových dávek zonisamidu v pozitivní korelaci s clearance kreatininu. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací zonisamidu byla zvýšená o 35 % u jedinců s clearance kreatininu < 20 ml/min (viz rovněž bod 4.2).

Pacienti s poruchou funkce jater: U pacientů s poruchou funkce jater nebyla farmakokinetika zonisamidu odpovídajícím způsobem studována.

Starší pacienti: Ve farmakokinetice nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly mezi mladými pacienty (21 až 40 let) a staršími pacienty (65 až 75 let).
Děti a dospívající (5 až 18 let): Omezené údaje naznačují, že farmakokinetika u dětí a dospívajících užívajících léčivo v ustálené dávce 1, 7 nebo 12 mg/kg denně, v rozdělených dávkách, je po úpravě na tělesnou hmotnost podobná farmakokinetice pozorované u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nálezy nezjištěné v klinických studiích, ale pozorované u psů při hladinách expozice podobných klinickému užívání, byly změny jater (zvětšení, tmavohnědé zabarvení, mírné zvětšení hepatocytů s koncentrickými lamelárními tělísky v cytoplazmě a vakuolizace cytoplazmy) spojované se zvýšeným metabolismem.

Zonisamid nebyl genotoxický a nemá kancerogenní potenciál.

Zonisamid způsoboval vývojové abnormality u myší, laboratorních potkanů a psů a měl letální účinek na embryo u opic, když byl podáván v období organogeneze, přičemž dávka zonisamidu a plazmatické hladiny u samic byly podobné nebo nižší než terapeutické hladiny u lidí.

Ve studii perorální toxicity s opakovanou dávkou u juvenilních potkanů byl při expozicích hladinám podobným hladinám zaznamenaných u pediatrických pacientů při maximální doporučené dávce pozorován pokles tělesné hmotnosti, změny histopatologických a klinických patologických parametrů ledvin a změny chování. Změny histopatologických a klinických patologických parametrů ledvin byly považovány za změny spojené s inhibicí karboanhydrázy zonisamidem. Při této hladině dávky byly účinky reverzibilní během zotavovacího období. Při vyšších dávkách (2-3násobné systémové expozici

ve srovnání s terapeutickou expozicí) byly účinky na histopatologii ledvin závažnější a jen částečně reverzibilní. Většina nežádoucích účinků pozorovaných u juvenilních potkanů byla podobná nežádoucím účinkům pozorovaným ve studiích toxicity zonisamidu s opakovanou dávkou u dospělých potkanů, ale hyalinní kapky v tubulech ledvin a přechodná hyperplazie byly pozorovány pouze ve studii u juvenilních potkanů. U těchto vyšších dávek vykazovali juvenilní potkani zpomalení růstu, učení a vývojových parametrů. Tyto účinky byly považovány za pravděpodobně spojené se sníženou tělesnou hmotností a zesílenými farmakologickými účinky zonisamidu při maximální tolerované dávce.

Při expozici dávkám ekvivalentním maximální terapeutické dávce u člověka byl u potkanů pozorován snížený počet žlutých tělísek a implantačních míst; při expozici trojnásobně vyšším dávkám byl pozorován nepravidelný říjový cyklus a snížený počet živých plodů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Rybí želatina
Mannitol (E421)
Aspartam (E951)
Pomerančové aroma v prášku

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Za studena tvarované celohliníkové blistry (AAB), které jsou tvořené fólií z polymerem laminovaného hliníku a Al/polymer/papírovou krycí fólií v baleních po 14 nebo 28 tabletách dispergovatelných v ústech v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Po otevření blistru: Tableta dispergovatelná v ústech je citlivá vůči působení vlhkosti, takže se má užít bezprostředně po otevření blistru.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai Limited,
European Knowledge Centre,
Mosquito Way,
Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN,
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/307/014
EU/1/04/307/015

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. března 2005
Datum posledního prodloužení registrace: 21. prosince 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zonegran 50 mg tablety dispergovatelné v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje zonisamidum 50 mg.

Pomocná látka: 1,5 mg aspartamu (E951) v jedné tabletě dispergovatelné v ústech

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech.

Zonegran 50 mg tablety dispergovatelné v ústech jsou bílé až téměř bílé kulaté tablety s vyraženou sílou tablety („50“).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zonegran je indikován jako:
- monoterapie k léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou epilepsií (viz bod 5.1);
- přídatná terapie k léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování – dospělí

Zvyšování dávek a jejich udržování
Zonegran lze užívat v monoterapii nebo přidat ke stávající terapii u dospělých pacientů. Dávka se má titrovat na základě klinického účinku. Doporučené zvyšující se a udržovací dávky jsou uvedeny v tabulce č. 1. Někteří pacienti, zejména ti, kteří neužívají léčiva indukující CYP3A4, mohou reagovat na dávky nižší.

Vysazení
Pokud má být léčba přípravkem Zonegran ukončena, má vysazení probíhat postupně (viz bod 4.4). V klinických studiích u dospělých pacientů se používalo snížení dávky o 100 mg v týdenních intervalech se souběžnou úpravou dávek dalších antiepileptik (pokud to bylo nezbytné).

Tabulka č. 1 Dospělí pacienti – doporučené schéma zvyšování dávek a jejich udržování

Léčebné schéma	**Fáze titrace**			**Obvyklá udržovací dávka**
Monoterapie – nově diagnostikovaní dospělí pacienti	**1. + 2. týden**	**3. + 4. týden**	**5. + 6. týden**	300 mg denně (jednou denně). Při potřebě vyšších dávek: zvyšování ve dvoutýdenních intervalech o 100 mg až na maximum 500 mg.
	100 mg/den (jednou denně)	200 mg/den (jednou denně)	300 mg/den (jednou denně)	
Přídatná terapie – s léčivy indukujícími CYP3A4 (viz bod 4.5)	**1. týden**	**2. týden**	**3. až 5. týden**	300 až 500 mg denně (jednou denně nebo rozděleno do dvou dávek).
	50 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	100 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	Zvyšování v týdenních intervalech o 100 mg	
– bez léčiv indukujících CYP3A4 nebo s poruchou funkce ledvin nebo jater	**1. + 2. týden**	**3. + 4. týden**	**5. až 10. týden**	300 až 500 mg denně (jednou denně nebo rozděleno do dvou dávek). Někteří pacienti mohou reagovat na nižší dávky.
	50 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	100 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	Zvyšování ve dvoutýdenních intervalech až o 100 mg	

Všeobecná doporučení týkající se dávkování přípravku Zonegran u zvláštních populací pacientů

Pediatrická populace (ve věku 6 let a starší)

Zvyšování dávek a jejich udržování
U pediatrických pacientů ve věku 6 let a starších je nutné Zonegran přidat ke stávající terapii. Dávka se má titrovat na základě klinického účinku. Doporučené zvyšující se a udržovací dávky jsou uvedeny v tabulce č. 2. Někteří pacienti, zejména ti, kteří neužívají léčiva indukující CYP3A4, mohou reagovat na dávky nižší.

Lékaři mají upozornit pediatrické pacienty a jejich rodiče/pečovatele na výstražný rámeček pro pacienta (v příbalové informaci) týkající se prevence úpalu (viz bod 4.4: Pediatrická populace).

Tabulka č. 2 Pediatrická populace (ve věku 6 let a starší) – doporučené schéma zvyšování dávek a jejich udržování

<table>
<tr><th>Léčebné schéma</th><th colspan="2">Fáze titrace</th><th colspan="2">Obvyklá udržovací dávka</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Přídatná terapie
– s léčivy indukujícími CYP3A4 (viz bod 4.5)</td><td>1. týden</td><td>2. až 8. týden</td><td>Pacienti s hmotností 20 až 55 kg[a]</td><td>Pacienti s hmotností > 55 kg</td></tr>
<tr><td>1 mg/kg/den (jednou denně)</td><td>Zvyšování v týdenních intervalech o 1 mg/kg</td><td>6 až 8 mg/kg/den (jednou denně)</td><td>300–500 mg/den (jednou denně)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">– bez léčiv indukujících CYP3A4</td><td>1. + 2. týden</td><td>≥ 3. týden</td><td rowspan="2">6 až 8 mg/kg/den (jednou denně)</td><td rowspan="2">300–500 mg/den (jednou denně)</td></tr>
<tr><td>1 mg/kg/den (jednou denně)</td><td>Zvyšování v dvoutýdenních intervalech o 1 mg/kg</td></tr>
</table>

Poznámka:

a. Aby bylo zajištěno dosažení terapeutické dávky, je nutné sledovat hmotnost dítěte a při změnách hmotnosti u pacientů s hmotností do 55 kg upravit dávku. Schéma dávkování je 6-8 mg/kg/den až do maximální dávky 500 mg/den.

Bezpečnost a účinnost přípravku Zonegran u dětí ve věku do 6 let nebo s hmotností nižší než 20 kg nebyla dosud stanovena.

Klinické studie poskytují omezené údaje o pacientech s tělesnou hmotností nižší než 20 kg. Proto se děti ve věku 6 let a starší s tělesnou hmotností nižší než 20 kg mají léčit opatrně.

Za použití komerčně dostupných sil tablet přípravku Zonegran není vždy možné přesně docílit vypočítané dávky. V těchto případech se proto doporučuje zaokrouhlit celkovou dávku přípravku Zonegran nahoru nebo dolů na nejbližší možnou dávku, které lze dosáhnout za použití komerčně dostupných sil tablet přípravku Zonegran (25 mg, 50 mg, 100 mg a 300 mg).

Vysazení
Pokud má být léčba přípravkem Zonegran ukončena, má vysazení probíhat postupně (viz bod 4.4). V klinických studiích u pediatrických pacientů se titrace dávky uskutečnila snižováním dávky v týdenních intervalech o 2 mg/kg (tj. v souladu se schématem uvedeným v tabulce č. 3).

Tabulka č. 3 Pediatrická populace (ve věku 6 let a starší) – doporučené schéma snižování dávek

Hmotnost	**Snižování v týdenních intervalech o:**
20–28 kg	25 až 50 mg/den*
29–41 kg	50 až 75 mg/den*
42–55 kg	100 mg/den*
> 55 kg	100 mg/den*

Poznámka:
* Všechny dávky se podávají jednou denně.

Starší pacienti

Při zahájení léčby u starších pacientů je třeba postupovat opatrně, protože jsou k dispozici jen omezené informace o použití přípravku Zonegran u těchto pacientů. Předepisující lékaři mají rovněž vzít v úvahu bezpečnostní profil přípravku Zonegran (viz bod 4.8).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Léčbu pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba provádět s opatrností, protože o použití přípravku Zonegran u těchto pacientů jsou k dispozici jen omezené informace a mohla by být nezbytná pomalejší titrace přípravku Zonegran. Protože se zonisamid a jeho metabolity vylučují ledvinami, má být vysazen u pacientů, u nichž dojde k akutnímu renálnímu selhání nebo kde bude pozorováno klinicky významné trvalé zvýšení kreatininu v séru.

U osob s poruchou funkce ledvin byla renální clearance jednotlivých dávek zonisamidu v pozitivní korelaci s clearance kreatininu. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací zonisamidu byla vyšší o 35 % u osob s clearance kreatininu < 20 ml/min.

Pacienti s poruchou funkce jater

Použití u pacientů s poruchou funkce jater nebylo hodnoceno. Proto se použití u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nedoporučuje. Při léčbě pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater se musí postupovat opatrně a může být nezbytná pomalejší titrace přípravku Zonegran.

Způsob podání

Zonegran tablety dispergovatelné v ústech jsou k perorálnímu podání.

Tableta dispergovatelná v ústech Zonegran se má vložit do dutiny ústní na jazyk, kde se rychle disperguje ve slinách. Vyjmutí intaktní tablety dispergovatelné v ústech z dutiny ústní je složité. Vzhledem k tomu, že tableta dispergovatelná v ústech je citlivá vůči působení vlhkosti, má se užít bezprostředně po otevření blistru. Může se zapít tekutinou nebo nemusí.

Vliv jídla

Zonegran se může užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na sulfonamidy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vyrážka neznámého původu

V souvislosti s léčbou přípravkem Zonegran se vyskytují závažné vyrážky, včetně případů Stevens-Johnsonova syndromu.

Je nutno zvážit vysazení přípravku Zonegran u pacientů, u nichž se objeví vyrážka neznámého původu. Všichni pacienti, u nichž se objeví vyrážka během užívání přípravku Zonegran, musí být pod pečlivým dohledem a zvýšená pozornost musí být věnována těm pacientům, kteří užívají současně jiná antiepileptika, jež mohou nezávisle (sama o sobě) vyvolávat kožní vyrážku.

Záchvaty z vysazení

V souladu se současnou klinickou praxí se vysazení přípravku Zonegran u pacientů s epilepsií musí provádět postupným snižováním dávky, aby se snížila pravděpodobnost záchvatů z vysazení přípravku. V situacích, kdy byl za účelem dosažení monoterapie přípravkem Zonegran tento přípravek přidán ke stávající terapii a bylo dosaženo kontroly nad záchvaty, neexistují dostatečné údaje pro vysazování souběžně podávaných antiepileptik. Proto se musí vysazování souběžně podávaných antiepileptik provádět opatrně.

Reakce na sulfonamid

Zonegran je derivátem benzisoxazolu, který obsahuje sulfonamidovou skupinu. Závažné, imunitně zprostředkované nežádoucí reakce, které jsou spojovány s léčivými přípravky obsahujícími sulfonamidovou skupinu, zahrnují vyrážku, alergickou reakci a závažné hematologické poruchy včetně aplastické anémie, která může být ve velmi vzácných případech fatální.

Byly hlášeny případy agranulocytózy, trombocytopenie, leukopenie, aplastické anémie, pancytopenie a leukocytózy. K posouzení případné souvislosti mezi dávkou, dobou trvání léčby a těmito účinky není dostatek informací.

Akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

U dospělých a pediatrických pacientů, kterým byl podáván zonisamid, byl hlášen syndrom akutní myopie provázený sekundárním glaukomem s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují akutní nástup snížené zrakové ostrosti a/nebo bolest oka. Oftalmologické nálezy mohou zahrnovat myopii, snižování hloubky přední komory, oční hyperemii (zarudnutí) a zvýšený nitrooční tlak. Tento syndrom může souviset se supraciliární efuzí, jejímž důsledkem je přední dislokace čočky a duhovky, a se sekundárním glaukomem s uzavřeným úhlem. Příznaky se mohou vyskytnout v řádu hodin až týdnů od začátku léčby. Léčba zahrnuje ukončení podávání zonisamidu tak rychle, jak je to dle úsudku ošetřujícího lékaře možné, a příslušná opatření na snížení nitroočního tlaku. Neléčený zvýšený nitrooční tlak jakéhokoliv původu může vést k závažným následkům, včetně trvalé ztráty zraku. Při léčbě pacientů s poruchami oka v anamnéze je třeba při léčbě zonisamidem postupovat s opatrností.

Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Rovněž v metaanalýze randomizovaných, placebem kontrolovaných studií antiepileptik bylo prokázáno mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupné údaje nevylučují možnost zvýšeného rizika u přípravku Zonegran.

Proto je nutné u pacientů monitorovat známky sebevražedných myšlenek a chování a zvážit vhodnou léčbu. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) musí být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou péči, objeví-li se známky sebevražedných myšlenek a chování.

Ledvinové kameny

U některých pacientů, zejména u pacientů s predispozicí k nefrolitiáze, může být zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů a výskytu s tím spojených známek a příznaků, např. ledvinové koliky, bolesti ledvin nebo bolesti v boku. Nefrolitiáza může vést k chronickému poškození ledvin. Mezi rizikové faktory nefrolitiázy patří dřívější tvorba kamenů a nefrolitiáza a hyperkalciurie v rodinné anamnéze. Žádný z těchto rizikových faktorů není spolehlivým prediktorem tvorby kamenů v průběhu léčby zonisamidem. Dále mohou být vystaveni zvýšenému riziku pacienti užívající jiná léčiva spojovaná s nefrolitiázou. Zvýšený příjem tekutin a výdej moči může pomoci snížit riziko tvorby kamenů, zejména u pacientů s predisponujícími rizikovými faktory.

Metabolická acidóza

S léčbou přípravkem Zonegran je spojena hyperchloremická non-anion gap metabolická acidóza (tj. snížení sérových bikarbonátů pod normální referenční rozmezí při absenci chronické respirační alkalózy). Tato metabolická acidóza je způsobena ztrátou bikarbonátů ledvinami v důsledku inhibičního účinku zonisamidu na karboanhydrázu. Taková nerovnováha elektrolytů byla pozorována při užívání přípravku Zonegran v placebem kontrolovaných klinických studiích a v období po uvedení přípravku na trh. Metabolická acidóza vyvolaná zonisamidem se zpravidla vyskytuje v rané fázi léčby, nicméně objevit se může kdykoli během léčby. Úbytky bikarbonátů jsou obvykle nízké až střední (průměrný pokles zhruba o 3,5 mEq/l při denních dávkách 300 mg u dospělých); vzácně se u pacientů mohou objevit závažnější úbytky. Podmínky nebo terapie, které jsou predispozicí pro acidózu (např. onemocnění ledvin, závažné respirační poruchy, status epilepticus, průjem, chirurgické zákroky, ketogenní dieta nebo léčivé přípravky), mohou přispívat k účinku zonisamidu na snížení bikarbonátů.

Zdá se, že riziko metabolické acidózy indukované zonisamidem je častější a závažnější u mladších pacientů. U pacientů užívajících zonisamid, u nichž jsou přítomny okolnosti, které mohou zvýšit riziko acidózy, nebo u nichž existuje zvýšené riziko nežádoucích následků metabolické acidózy, a u pacientů s příznaky svědčícími pro metabolickou acidózu je třeba provést patřičné vyšetření a monitorování sérového bikarbonátu. Pokud se metabolická acidóza rozvine a přetrvává, je třeba zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby přípravkem Zonegran (za použití postupného vysazování nebo snižování terapeutických dávek), protože se může rozvinout osteopenie.
Pokud je navzdory přetrvávající metabolické acidóze učiněno rozhodnutí pokračovat v léčbě přípravkem Zonegran, je třeba zvážit alkalizující léčbu.

Při podávání přípravku Zonegran dospělým pacientům, kteří jsou současně léčeni inhibitory karboanhydrázy, například topiramátem nebo acetazolamidem, by se mělo postupovat opatrně, protože neexistuje dostatek údajů pro vyloučení farmakodynamické interakce (viz také bod 4.4 Pediatrická populace a bod 4.5).

Úpal

Zvláště u pediatrických pacientů byly hlášeny případy sníženého pocení a zvýšené tělesné teploty (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 Pediatrická populace). U dospělých pacientů je nutné postupovat opatrně v případě, kdy je Zonegran předepisován s jinými léčivými přípravky, které pacienty predisponují k potížím spojeným s působením tepla; do této skupiny patří inhibitory karboanhydrázy a léčivé přípravky s anticholinergní aktivitou (viz také bod 4.4 Pediatrická populace).

Pankreatitida

U pacientů užívajících Zonegran, u nichž se objevily klinické známky a příznaky pankreatitidy, se doporučuje sledovat hladiny pankreatické lipázy a amylázy. Jestliže je pankreatitida zjevná, přičemž neexistuje další zřejmá příčina, doporučuje se zvážit vysazení přípravku Zonegran a zahájit příslušnou léčbu.

Rhabdomyolýza

U pacientů užívajících Zonegran, u nichž se objevují závažná bolest svalů a/nebo slabost za přítomnosti či nepřítomnosti horečky, se doporučuje, aby byly vyhodnoceny markery poškození svalů, zahrnující sérové hladiny kreatinfosfokinázy a aldolázy. Jsou-li zvýšeny, přičemž neexistuje další zřejmá příčina, například trauma nebo záchvaty grand mal, doporučuje se zvážit vysazení přípravku Zonegran a zahájit příslušnou léčbu.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Zonegran a ještě po dobu jednoho měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6). Lékaři, kteří léčí pacientky přípravkem Zonegran, se mají snažit zajistit, aby tyto pacientky užívaly odpovídající antikoncepci, a na základě

svého klinického úsudku rozhodnout, zda jsou perorální kontraceptiva vhodná nebo složky perorálních kontraceptiv vhodné pro klinický stav každé pacientky.

Tělesná hmotnost

Zonegran může způsobit pokles tělesné hmotnosti. Jestliže pacient ztrácí tělesnou hmotnost nebo má podváhu během užívání tohoto léku, je možné uvažovat o potravinovém doplňku nebo zvýšení příjmu potravy. Pokud dojde k podstatnému nežádoucímu úbytku tělesné hmotnosti, mělo by se zvážit vysazení přípravku Zonegran. Pokles tělesné hmotnosti je potenciálně závažnější u dětí (viz bod 4.4 Pediatrická populace).

Pediatrická populace

Upozornění a opatření uvedená výše lze uplatnit také u dospívajících a pediatrických pacientů. Upozornění a opatření uvedená níže jsou důležitější pro pediatrické a dospívající pacienty.

Úpal a dehydratace

Prevence přehřátí a dehydratace u dětí

Zonegran může u dětí způsobovat snížené pocení a přehřátí. Pokud se tento stav neléčí, může vést k poškození mozku a úmrtí dítěte. Děti jsou nejvíce ohroženy zvláště za horkého počasí.

Jestliže dítě užívá přípravek Zonegran:
- je třeba dítě ochlazovat, zvláště za horkého počasí,
- dítě se musí vyvarovat velké fyzické zátěže, zvláště za horkého počasí,
- dítě musí pít velké množství studené vody,
- dítě nesmí užívat žádné z těchto léků:

inhibitory karboanhydrázy (např. topiramát a acetazolamid) a anticholinergní látky (např. klomipramin, hydroxyzin, difenhydramin, haloperidol, imipramin, oxybutynin).

JESTLIŽE SE U DÍTĚTE VYSKYTNE KTERÝKOLI Z NÍŽE UVEDENÝCH PŘÍZNAKŮ, JE NUTNÉ OKAMŽITĚ VYHLEDAT LÉKAŘSKOU PÉČI:
Kůže je na dotek velmi horká a dítě se potí málo nebo vůbec, nebo dítě začne být zmatené, má svalové křeče, rychleji mu tluče srdce nebo zrychleně dýchá.

- Odveďte dítě na chladné, stinné místo.
- Chlaďte kůži dítěte vodou.
- Dejte dítěti napít studené vody.

Zvláště u pediatrických pacientů byly hlášeny případy sníženého pocení a zvýšené tělesné teploty. V některých případech byl diagnostikován úpal vyžadující hospitalizaci. Byl hlášen úpal vyžadující hospitalizaci s následkem smrti. Většina těchto případů byla hlášena v obdobích teplého počasí. Lékaři musí pacienty a jejich pečovatele informovat o potenciální závažnosti úpalu, o situacích, v nichž může k přehřátí dojít, a také o krocích, které je nutné podniknout v případě výskytu jakýchkoli známek či příznaků. Je nutné varovat pacienty nebo osoby, jež o ně pečují, aby udržovali hydrataci organismu a vyvarovali se působení nadměrných teplot a namáhavé fyzické činnosti v závislosti na stavu pacienta. Lékaři, kteří lék předepisují, mají upozornit pediatrické pacienty a jejich rodiče/pečovatele na pokyny uvedené v příbalové informaci, týkající se prevence úpalu a přehřátí u dětí. V případě známek nebo příznaků dehydratace, oligohidrózy nebo zvýšené tělesné teploty je nutné zvážit vysazení přípravku Zonegran.

Zonegran se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými léčivými přípravky, které predisponují pacienta k poruchám souvisejícím s teplem; mezi takové léky patří inhibitory karboanhydrázy a léčivé přípravky s anticholinergní aktivitou.

Tělesná hmotnost
Pokles tělesné hmotnosti vedoucí ke zhoršení celkového stavu a selhání antiepileptické léčby byl spojen s fatálním průběhem (viz bod 4.8). Zonegran se nedoporučuje u pediatrických pacientů, kteří mají podváhu (definice kategorií BMI upravené podle věku dle WHO) nebo mají sníženou chuť k jídlu.

Výskyt poklesu tělesné hmotnosti je stejný napříč věkovými skupinami (viz bod 4.8); vzhledem k potenciální závažnosti poklesu tělesné hmotnosti u dětí je však nutné sledovat u této populace hmotnost. Pokud se tělesná hmotnost pacienta nezvyšuje v souladu s růstovými grafy, je nutné zvážit použití potravinových doplňků nebo zvýšení příjmu potravy; jinak je nutné Zonegran vysadit.

Klinické studie poskytují omezené údaje o pacientech s tělesnou hmotností nižší než 20 kg. Proto se děti ve věku 6 let a starší s tělesnou hmotností nižší než 20 kg mají léčit opatrně. Dlouhodobý účinek poklesu tělesné hmotnosti na růst a vývoj v pediatrické populaci není znám.

Metabolická acidóza
Zdá se, že riziko metabolické acidózy indukované zonisamidem je častější a závažnější u pediatrických a dospívajících pacientů. V této populaci se má provádět příslušné hodnocení a monitorování hladin sérového bikarbonátu (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 – Metabolická acidóza; informace o výskytu nízkého bikarbonátu jsou uvedeny v bodě 4.8). Dlouhodobý účinek nízkých hladin bikarbonátu na růst a vývoj není znám.

Zonegran se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými inhibitory karboanhydrázy, např. topiramátem a acetazolamidem (viz bod 4.5).

Ledvinové kameny
U pediatrických pacientů se objevily ledvinové kameny (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 Ledvinové kameny).
U některých pacientů, zejména u pacientů s predispozicí k nefrolitiáze, může být zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů a výskytu s tím spojených známek a příznaků, např. ledvinové koliky, bolesti ledvin nebo bolesti v boku. Nefrolitiáza může vést k chronickému poškození ledvin. Mezi rizikové faktory nefrolitiázy patří dřívější tvorba kamenů a nefrolitiáza a hyperkalciurie v rodinné anamnéze. Žádný z těchto rizikových faktorů není spolehlivým prediktorem tvorby kamenů v průběhu léčby zonisamidem.
Zvýšený příjem tekutin a výdej moči může napomoci při snížení rizika tvorby kamenů, zejména u pacientů s predisponujícími rizikovými faktory. Vyšetření ledvin ultrazvukem se má provádět dle uvážení lékaře. V případě, že se zjistí přítomnost ledvinových kamenů, je nutné Zonegran vysadit.

Dysfunkce jater
U pediatrických a dospívajících pacientů se objevily zvýšené hladiny hepatobiliárních parametrů, např. alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST), gamaglutamyltransferázy (GGT) a bilirubinu. U pozorovaných hodnot nad horní hranicí normálu nebyla nalezena žádná souvislost. Pokud však existuje podezření na jaterní příhodu, je nutné zhodnotit funkci jater a zvážit vysazení přípravku Zonegran.

Kognitivní funkce
Kognitivní porucha byla u pacientů trpících epilepsií spojena se základní patologií a/nebo s podáváním antiepileptické léčby. V placebem kontrolované studii zonisamidu provedené u pediatrických a dospívajících pacientů byla část pacientů s kognitivní poruchou numericky větší ve skupině se zonisamidem než ve skupině s placebem.

Pomocné látky

Tablety dispergovatelné v ústech Zonegran obsahují sladidlo nazývané aspartam (E951), které je zdrojem fenylalaninu a může být škodlivé pro pacienty s fenylketonurií.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek přípravku Zonegran na enzymy cytochromu P450

V *in vitro* studiích s použitím lidských jaterních mikrozomů byla při hladinách zonisamidu přibližně dvojnásobných nebo vyšších, než jsou klinicky významné sérové hladiny nenavázaného zonisamidu, prokázána nulová nebo malá (< 25 %) inhibice izoenzymů 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A4 cytochromu P450. Proto se nepředpokládá, že by Zonegran ovlivňoval farmakokinetiku jiných léčivých přípravků prostřednictvím mechanismů zprostředkovaných cytochromem P450, jak bylo prokázáno *in vivo* u karbamazepinu, fenytoinu, ethinylestradiolu a desipraminu.

Potenciál přípravku Zonegran k ovlivňování dalších léčivých přípravků

Antiepileptika
U pacientů s epilepsií nevedlo podávání přípravku Zonegran v ustáleném stavu ke klinicky významným farmakokinetickým účinkům na karbamazepin, lamotrigin, fenytoin nebo valproát sodný.

Perorální kontraceptiva
V klinických studiích u zdravých subjektů podávání přípravku Zonegran v ustáleném stavu neovlivnilo sérové koncentrace ethinylestradiolu ani norethisteronu kombinovaného perorálního kontraceptiva.

Inhibitory karboanhydrázy
Zonegran se má používat opatrně u dospělých pacientů léčených současně inhibitory karboanhydrázy, např. topiramátem a acetazolamidem, z důvodu nedostatku údajů pro vyloučení možných farmakodynamických interakcí (viz bod 4.4).

Zonegran se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými inhibitory karboanhydrázy, např. topiramátem a acetazolamidem (viz bod 4.4 Pediatrická populace).

P-gp substrát
Studie *in vitro* prokazuje, že zonisamid je slabým inhibitorem P-gp (MDR1) s IC_{50} 267 μmol/l a zonisamid má teoretický potenciál ovlivňovat farmakokinetiku látek, které jsou substráty P-gp. Při zahájení nebo ukončení léčby zonisamidem, případně při změně dávky zonisamidu, u pacientů, kterým jsou rovněž podávány léčivé přípravky, které jsou P-gp substráty (např. digoxin, chinidin), se doporučuje postupovat opatrně.

Potenciální interakce léčivých přípravků ovlivňujících Zonegran

V klinických studiích nemělo současné podávání lamotriginu zjevný účinek na farmakokinetiku zonisamidu. Kombinace přípravku Zonegran s jinými léčivými přípravky, které mohou vést ke vzniku urolitiázy, může zvýšit riziko vzniku ledvinových kamenů; proto je třeba vyvarovat se současného podávání takových léčivých přípravků.

Zonisamid je částečně metabolizován CYP3A4 (redukční štěpení) a rovněž N-acetyltransferázami a konjugací s kyselinou glukuronovou. Proto látky, které mohou indukovat či inhibovat tyto enzymy, mohou ovlivňovat farmakokinetiku zonisamidu:

- Indukce enzymu: Expozice zonisamidu je nižší u epileptických pacientů užívajících léčivé přípravky indukující CYP3A4, například fenytoin, karbamazepin a fenobarbital. Je nepravděpodobné, že tyto účinky budou klinicky významné při přidání přípravku Zonegran k existující terapii; ovšem mohou nastat změny v koncentracích zonisamidu, jestliže dojde k vysazení dalších antiepileptik indukujících CYP3A4 nebo jiných léčivých přípravků, úpravě jejich dávky či zahájení jejich podávání, a může být nutná úprava dávky přípravku Zonegran. Rifampicin je silným induktorem CYP3A4. Bude-li společné podávání nezbytné, má být pacient bedlivě sledován a dávka přípravku Zonegran a dalších substrátů CYP3A4 se má upravit podle potřeby.

- Inhibice CYP3A4: Na základě klinických údajů se zdá, že známé specifické a nespecifické inhibitory CYP3A4 nemají žádný klinicky významný účinek na farmakokinetické parametry expozice zonisamidu. Podávání ketokonazolu (400 mg/den) nebo cimetidinu (1200 mg/den) za ustáleného stavu nemělo klinicky významné účinky na farmakokinetiku jedné dávky zonisamidu podané zdravým jedincům. Proto při společném podávání se známými inhibitory CYP3A4 pravděpodobně nebude nutná úprava dávkování přípravku Zonegran.

Pediatrická populace
Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Zonegran a ještě po dobu jednoho měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Zonegran těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Zonegran smí být během těhotenství podáván pouze, pokud je to podle názoru lékaře nezbytně nutné, a pouze v případě, kdy se potenciální prospěch považuje za takový, aby ospravedlnil riziko pro plod. U pacientek plánujících těhotenství je třeba znovu prověřit nezbytnost antiepileptické léčby. Jestliže bude Zonegran předepsán, doporučuje se pečlivé sledování pacientek.

Ženy, u nichž je pravděpodobné, že otěhotní, se mají obrátit na specialistu, aby bylo možné zvolit optimální léčbu během těhotenství. Ženy ve fertilním věku mají být poučeny specialistou ohledně možných účinků přípravku Zonegran na plod a před započetím léčby mají být s pacientkou projednána rizika v poměru k výhodám. U potomků matek léčených antiepileptiky je riziko vrozené vady zvýšeno 2-3krát. Mezi nejčastěji hlášené vady patří rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a defekt neurální trubice. Léčba několika antiepileptiky najednou může být spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie.

Antiepileptická léčba se nemá ukončovat náhle, protože to může vést k propuknutí záchvatů, které by mohly mít závažné následky pro matku i dítě.

Kojení

Zonisamid se vylučuje do lidského mateřského mléka; koncentrace v mateřském mléce je podobná koncentraci v plazmě matky. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Zonegran. Kvůli dlouhé retenční době zonisamidu v lidském organismu se kojení nesmí obnovit dříve než za jeden měsíc od ukončení léčby přípravkem Zonegran.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné klinické údaje týkající se účinků zonisamidu na fertilitu u člověka. Studie se zvířaty prokázaly změny parametrů fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Avšak vzhledem k tomu, že někteří pacienti mohou trpět ospalostí nebo mít problémy s koncentrací, zejména na

počátku léčby nebo po zvýšení dávky, musí být pacienti upozorněni na to, aby postupovali opatrně během činností vyžadujících vysoký stupeň bdělosti, např. při řízení vozidel či obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích byl Zonegran podáván více než 1200 pacientům, více než 400 z nich užívalo Zonegran alespoň 1 rok. Dále existují rozsáhlé zkušenosti se zonisamidem v Japonsku po jeho uvedení na trh od roku 1989 a v USA od roku 2000.

Je nutné uvést, že Zonegran je derivátem benzisoxazolu, který obsahuje sulfonamidovou skupinu. Závažné imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, které jsou spojovány s léčivými přípravky obsahujícími sulfonamidovou skupinu, zahrnují vyrážku, alergickou reakci a závažné hematologické poruchy včetně aplastické anémie, která může být velmi vzácně fatální (viz bod 4.4).

Nejčastějšími nežádoucími účinky v kontrolovaných studiích přídatné terapie byly somnolence, závrať a anorexie. Nejčastějšími nežádoucími účinky v randomizované, kontrolované studii monoterapie porovnávající zonisamid s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním byly snížená hladina bikarbonátů, snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti. Incidence výrazně abnormálně nízkých hladin bikarbonátů v séru (pokles na méně než 17 mEq/l a o více než 5 mEq/l) byla 3,8 %. Incidence výrazného poklesu tělesné hmotnosti o 20 % a více byla 0,7 %.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky spojené s přípravkem Zonegran zjištěné v klinických studiích a v rámci sledování po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v následující tabulce. Četnosti výskytu jsou uspořádány podle následujícího schématu:

velmi časté	≥ 1/10
časté	≥ 1/100 až < 1/10
méně časté	≥ 1/1 000 až < 1/100
vzácné	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
velmi vzácné	< 1/10 000
není známo	z dostupných údajů nelze určit

Tabulka č. 4 Nežádoucí účinky spojené s přípravkem Zonegran zjištěné v klinických studiích přídatné léčby a v rámci sledování po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Velmi vzácné**
Infekce a infestace			Pneumonie Infekce močového traktu	
Poruchy krve a lymfatického systému		Ekchymóza		Agranulocytóza Aplastická anémie Leukocytóza Leukopenie Lymfadenopatie Pancytopenie Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita		Syndrom lékem indukované přecitlivělosti Vyrážka po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Velmi vzácné**
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		Hypokalémie	Metabolická acidóza Renální tubulární acidóza
Psychiatrické poruchy	Agitace Iritabilita Stav zmatenosti Deprese	Afektivní labilita Anxieta Nespavost Psychotická porucha	Zlost Agrese Sebevražedné myšlenky Pokus o sebevraždu	Halucinace
Poruchy nervového systému	Ataxie Závrať Porucha paměti Somnolence	Bradyfrenie Porucha pozornosti Nystagmus Parestézie Porucha řeči Třes	Konvulze	Amnézie Kóma Záchvat grand mal Myastenický syndrom Maligní neuroleptický syndrom Status epilepticus
Poruchy oka	Diplopie			Glaukom s uzavřeným úhlem Bolest oka Myopie Rozmazané vidění Snížená zraková ostrost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Dyspnoe Aspirační pneumonie Respirační porucha Hypersenzitivní pneumonitida
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha Zácpa Průjem Dyspepsie Nauzea	Zvracení	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest			Cholecystitida Cholelitiáza	Hepatocelulární poškození
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka Pruritus Alopecie		Anhidróza Multiformní erytém Stevens-Johnsonův syndrom Toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest		Nefrolitiáza	Močové kameny	Hydronefróza Renální selhání Abnormality moče
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava Onemocnění podobné chřipce Pyrexie Periferní edém		
Vyšetření	Snížená	Snížená tělesná		Zvýšená hladina

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Velmi vzácné**
	hladina bikarbonátu	hmotnost		kreatinfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina kreatininu v krvi Zvýšená hladina močoviny v krvi Abnormální jaterní testy
Poranění, otravy a procedurální komplikace				Úpal

Navíc byly zaznamenány izolované případy náhlého neobjasněného úmrtí u pacientů s epilepsií (*sudden unexplained death in epilepsy patients*, SUDEP), kteří užívali Zonegran.

Tabulka č. 5 Nežádoucí účinky v randomizované, kontrolované studii monoterapie porovnávající zonisamid s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA†)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**
Infekce a infestace			Infekce močového traktu Pneumonie
Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie Trombocytopenie
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu	Hypokalémie
Psychiatrické poruchy		Agitace Deprese Nespavost Změny nálad Anxieta	Stav zmatenosti Akutní psychóza Agrese Sebevražedné myšlenky Halucinace
Poruchy nervového systému		Ataxie Závrať Porucha paměti Somnolence Bradyfrenie Porucha pozornosti Parestézie	Nystagmus Porucha řeči Třes Konvulze
Poruchy oka		Diplopie	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Respirační porucha
Gastrointestinální poruchy		Zácpa Průjem Dyspepsie Nauzea Zvracení	Bolest břicha
Poruchy jater a žlučových cest			Akutní cholecystitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka	Pruritus Ekchymóza
Celkové poruchy		Únava	

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA†)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**
a reakce v místě aplikace		Pyrexie Podrážděnost	
Vyšetření	Snížená hladina bikarbonátu	Snížená tělesná hmotnost Zvýšená hladina kreatininfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina alaninaminotransferázy Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Abnormální vyšetření moči

† MedDRA verze 13.1

Další informace o zvláštních populacích:

Starší pacienti
Sdružená analýza údajů o bezpečnosti u 95 starších osob prokázala relativně vyšší frekvenci hlášení periferního edému a pruritu ve srovnání s dospělou populací.

Zhodnocení údajů po uvedení přípravku na trh naznačuje, že pacienti ve věku 65 let nebo starší udávají vyšší frekvenci výskytu následujících příhod v porovnání s obecnou populací: Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a syndrom hypersenzitivity vyvolaný léčivem (*drug induced hypersensitivity syndrome*, DIHS).

Pediatrická populace
Profil nežádoucích příhod zonisamidu u pediatrických pacientů ve věku 6 až 17 let v placebem kontrolovaných klinických studiích odpovídal profilu nežádoucích příhod zonisamidu u dospělých. Mezi 465 subjekty v pediatrické databázi bezpečnosti (včetně dalších 67 subjektů z prodloužené fáze kontrolovaného klinického hodnocení) bylo 7 případů úmrtí (1,5 %; 14,6/1 000 pacientoroků): 2 případy status epilepticus, z nichž jeden souvisel se závažným poklesem hmotnosti (10 % za 3 měsíce) u subjektu s podváhou a následnou neschopností užívat léky; 1 případ poranění/hematomu hlavy a 4 případy úmrtí u subjektů s dříve existujícím funkčním neurologickým deficitem z různých příčin (2 případy sepse/orgánového selhání vyvolaných pneumonií, 1 případ SUDEP a 1 případ poranění hlavy). Celkem 70,4 % pediatrických pacientů, kteří dostávali zonisamid v kontrolované studii nebo v jejím nezaslepeném prodloužení, mělo alespoň jednou hodnotu bikarbonátu nižší než 22 mmol/l, vyžadující léčbu. Hladina bikarbonátu byla nízká také dlouho (medián 188 dní). Sdružená analýza údajů o bezpečnosti u 420 pediatrických subjektů (183 subjektů ve věku 6 až 11 let a 237 subjektů ve věku 12 až 16 let s průměrnou dobou expozice přibližně 12 měsíců) prokázala relativně vyšší frekvenci hlášení pneumonie, dehydratace, sníženého pocení, abnormálních jaterních testů, zánětu středního ucha, faryngitidy, sinusitidy a infekcí horních cest dýchacích, kašle, epistaxe a rinitidy, bolesti břicha, zvracení, vyrážky, ekzému a horečky ve srovnání s dospělou populací (zejména u subjektů ve věku do 12 let) a s nízkou incidencí amnézii, zvýšenou hladinu kreatininu, lymfadenopatii a trombocytopenii. Incidence poklesu tělesné hmotnosti o 10 % nebo více byla 10,7 % (viz bod 4.4). U některých případů poklesu tělesné hmotnosti byl opožděný přechod k dalšímu Tannerovu stadiu a opožděné zrání kostí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Objevily se případy náhodného a úmyslného předávkování u dospělých a pediatrických pacientů. V některých případech byla předávkování asymptomatická, zejména pokud neprodleně došlo ke zvracení nebo byla provedena laváž. V některých případech bylo předávkování následováno příznaky, např. somnolencí, nauzeou, gastritidou, nystagmem, myoklonií, kómatem, bradykardií, sníženou funkcí ledvin, hypotenzí a respirační depresí. Velmi vysoká plazmatická koncentrace zonisamidu 100,1 μg/ml byla zaznamenána přibližně 31 hodin poté, co se pacient předávkoval přípravkem Zonegran a klonazepamem. Pacient upadl do kómatu a nastala u něho respirační deprese, ale za pět dní nabyl znovu vědomí bez následků.

Léčba

Nejsou k dispozici žádná specifická antidota pro předávkování přípravkem Zonegran. Při podezření na nedávné předávkování může být indikováno vyprázdnění žaludku gastrickou laváží nebo vyvoláním zvracení za obvyklých opatření k ochraně dýchacích cest. Je indikována všeobecná podpůrná péče včetně častého monitorování vitálních funkcí a pečlivého sledování. Zonisamid má dlouhý eliminační poločas, proto mohou jeho účinky přetrvávat. I když nebyla hemodialýza formálně testována jako léčba při předávkování, snižovala hemodialýza plazmatické koncentrace zonisamidu u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin a může být považována za léčbu předávkování, je-li léčba klinicky indikována.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX15

Zonisamid je derivátem benzisoxazolu. Je to antiepileptikum se slabou aktivitou karboanhydrázy *in vitro*. Chemicky není příbuzný s dalšími antiepileptiky.

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku zonisamidu není plně objasněn, ale zdá se, že působí na napěťově řízené natriové a kalciové kanály, čímž přeruší synchronizované výboje neuronů, sníží šíření výbojů a přeruší následnou epileptickou aktivitu. Zonisamid má rovněž modulační účinek na inhibici neuronů zprostředkovanou GABA.

Farmakodynamické účinky

Antikonvulzivní aktivita zonisamidu byla vyhodnocována v celé řadě modelů u několika živočišných druhů s indukovanými či přirozenými záchvaty a ukázalo se, že v těchto modelech zonisamid působí jako širokospektrální antiepileptikum. Zonisamid zamezuje křečím vyvolaným maximálním elektrošokem a omezuje šíření záchvatu včetně propagace záchvatů z kortexu do subkortikálních struktur a potlačuje ložisko epileptogenní aktivity. Na rozdíl od fenytoinu a karbamazepinu však zonisamid působí přednostně na záchvaty vznikající v kortexu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Monoterapie u parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní

Účinnost zonisamidu v monoterapii byla stanovena v dvojitě zaslepené studii noninferiority s paralelními skupinami, v níž byl zonisamid srovnáván s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním u 583 dospělých pacientů s nově diagnostikovanými parciálními záchvaty se sekundárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty nebo bez nich. Pacienti byli randomizováni do skupin léčených karbamezapinem a zonisamidem po dobu až 24 měsíců v závislosti na jejich reakci.

U pacientů byla provedena titrace na úvodní cílovou dávku 600 mg karbamazepinu nebo 300 mg zonisamidu. U pacientů, u nichž došlo k záchvatu, byla provedena titrace na další cílovou dávku, tj. 800 mg karbamazepinu nebo 400 mg zonisamidu. U pacientů, u nichž došlo k dalšímu záchvatu, byla provedena titrace na maximální cílovou dávku 1200 mg karbamazepinu nebo 500 mg zonisamidu. Pacienti, u nichž se neobjevil žádný záchvat po dobu 26 týdnů při úrovni cílové dávky, pokračovali v užívání této dávky po dalších 26 týdnů. Hlavní výsledky této studie jsou uvedeny v následující tabulce:

Tabulka č. 6 Výsledky týkající se účinnosti dle studie monoterapie 310

	Zonisamid	**Karbamazepin**		
n (ITT populace)	281	300		
Šest měsíců bez záchvatu			Rozdíl	$IS_{95\%}$
PP populace*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 %; 3,1 %
ITT populace	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 %; 1,4 %
≤ 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 %; 3,7 %
> 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 %; 5,6 %
Dvanáct měsíců bez záchvatu				
PP populace	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	-17,2 %; 1,5 %
ITT populace	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	-16,1 %; 0,7 %
≤ 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 %; 1,3 %
> 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 %; 17,4 %
Podtyp záchvatu (6 měsíců bez záchvatu – PP populace)				
Všechny parciální	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 %; 0,0 %
Jednoduchý parciální	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 %; 14,7 %
Komplexní parciální	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 %; -5,9 %
Všechny generalizované tonicko-klonické	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 %; 6,0 %
Sekundární tonicko-klonické	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 %; 7,1 %
Generalizované tonicko-klonické	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 %; 10,5 %

PP = populace absolvující léčbu dle protokolu (*Per Protocol Population*); ITT = populace s léčebným záměrem (*Intent to Treat*)
*Primární cílový parametr

Přídatná terapie při léčbě dospělých pacientů s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní

U dospělých pacientů byla účinnost přípravku Zonegran prokázána ve 4 dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích v délce trvání 24 týdnů s dávkováním buď jednou či dvakrát denně.

Tyto studie prokázaly, že medián snížení frekvence parciálních záchvatů souvisí s dávkou přípravku Zonegran při ustálené účinnosti v dávkách 300-500 mg denně.

Pediatrická populace

Přídatná terapie při léčbě dospívajících a pediatrických pacientů (ve věku 6 let a starších) s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní

U pediatrických pacientů (ve věku 6 let a starších) byla účinnost zonisamidu prokázána ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii, do které bylo zařazeno 207 subjektů. Doba léčby byla až 24 týdnů. Snížení frekvence výskytu záchvatů o 50 % nebo více oproti výchozí hodnotě v průběhu 12týdenního období se stabilní dávkou bylo pozorováno u 50 % subjektů léčených zonisamidem a u 31 % pacientů s placebem.

Zvláštní bezpečnostní témata, která vyplynula z pediatrických studií, byla: snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti, snížené hladiny bikarbonátu, zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů a dehydratace. Všechny tyto účinky, a zvláště pokles hmotnosti, mohou mít škodlivý vliv na růst a vývoj a mohou vést k celkovému zhoršení zdraví. Údaje o účincích na dlouhodobý růst a vývoj jsou omezené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Zonegran tablety dispergovatelné v ústech jsou bioekvivalentní tvrdým tobolkám zonisamidu s podobnou rychlostí a mírou absorpce. Zonegran tablety dispergovatelné v ústech lze použít jako alternativu přípravku Zonegran tvrdé tobolky.

Absorpce

Zonisamid je po perorálním podání téměř úplně absorbován, maximálních sérových nebo plazmatických koncentrací dosahuje obecně během 2 až 5 hodin po podání. Předpokládá se, že metabolismus prvního průchodu je zanedbatelný. Absolutní biologická dostupnost se odhaduje přibližně na 100 %. Perorální biologická dostupnost není ovlivněna potravou, ačkoliv dosažení maximálních plazmatických a sérových koncentrací může být opožděné.

Hodnoty plochy pod křivkou a maximální koncentrace zonisamidu se zvyšovaly téměř lineárně po jednorázové dávce v rozmezí dávek 100-800 mg a po opakovaných dávkách v rozmezí 100-400 mg jednou denně. Zvýšení za ustáleného stavu bylo mírně vyšší než se na základě dávky očekávalo, pravděpodobně kvůli saturovatelné vazbě zonisamidu na erytrocyty. Ustáleného stavu bylo dosaženo během 13 dnů. V porovnání s jednorázovou dávkou se zaznamenává mírně vyšší akumulace, než by se očekávalo.

Distribuce

Zonisamid se ze 40-50 % váže na proteiny lidské plazmy, přičemž studie *in vitro* prokazují, že vazba není ovlivněna přítomností různých antiepileptik (tj. fenytoinu, fenobarbitalu, karbamazepinu a valproátu sodného). Zdánlivý distribuční objem je přibližně 1,1-1,7 l/kg u dospělých, což naznačuje, že zonisamid je značně distribuován do tkání. Poměr erytrocyty/plazma je přibližně 15 při nízkých koncentracích a přibližně 3 při vyšších koncentracích.

Biotransformace

Zonisamid je metabolizován primárně redukčním štěpením benzisoxazolového kruhu parentálního léčiva prostřednictvím CYP3A4, za vzniku 2-sulfamoylacetylfenolu (SMAP), a také N-acetylací. Parentální léčivo a SMAP mohou být navíc glukuronidovány. Metabolity, které nelze v plazmě detekovat, jsou bez antikonvulzivní aktivity. Neexistuje žádný důkaz toho, že zonisamid indukuje svůj vlastní metabolismus.

Eliminace

Zdánlivá clearance zonisamidu za ustáleného stavu po perorálním podání je přibližně 0,70 l/h a terminální eliminační poločas je přibližně 60 hodin za nepřítomnosti induktorů CYP3A4. Eliminační poločas nezávisel na dávce a nebyl ovlivněn opakovaným podáváním. Fluktuace sérových či plazmatických koncentrací v průběhu intervalu mezi dávkami je nízká (< 30 %). Hlavní cestou exkrece metabolitů zonisamidu a nezměněného léčiva je moč. Renální clearance nezměněného zonisamidu je relativně nízká (přibližně 3,5 ml/min), asi 15 až 30 % dávky se eliminuje v nezměněné podobě.

Linearita/nelinearita

Expozice zonisamidu se zvyšuje s časem přibližně po dobu 8 týdnů, dokud není dosaženo ustáleného stavu. Při porovnání stejné úrovně dávky se zdá, že jedinci s vyšší celkovou tělesnou hmotností mají nižší sérové koncentrace za ustáleného stavu, ale zdá se, že tento vliv je poměrně mírný. Věk (≥ 12 let) a pohlaví po úpravě na tělesnou hmotnost nemají žádný zjevný vliv na expozici zonisamidu u epileptických pacientů během užívání ustálené dávky. Při používání antiepileptik včetně induktorů CYP3A4 není nutné upravovat dávku.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Zonisamid snižuje průměrnou 28denní frekvenci záchvatů a pokles je úměrný (log-lineárně) průměrné koncentraci zonisamidu.

Zvláštní skupiny pacientů
U jedinců s poruchou funkce ledvin byla renální clearance jednorázových dávek zonisamidu v pozitivní korelaci s clearance kreatininu. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací zonisamidu byla zvýšená o 35 % u jedinců s clearance kreatininu < 20 ml/min (viz rovněž bod 4.2).

Pacienti s poruchou funkce jater: U pacientů s poruchou funkce jater nebyla farmakokinetika zonisamidu odpovídajícím způsobem studována.

Starší pacienti: Ve farmakokinetice nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly mezi mladými pacienty (21 až 40 let) a staršími pacienty (65 až 75 let).
Děti a dospívající (5 až 18 let): Omezené údaje naznačují, že farmakokinetika u dětí a dospívajících užívajících léčivo v ustálené dávce 1, 7 nebo 12 mg/kg denně, v rozdělených dávkách, je po úpravě na tělesnou hmotnost podobná farmakokinetice pozorované u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nálezy nezjištěné v klinických studiích, ale pozorované u psů při hladinách expozice podobných klinickému užívání, byly změny jater (zvětšení, tmavohnědé zabarvení, mírné zvětšení hepatocytů s koncentrickými lamelárními tělísky v cytoplazmě a vakuolizace cytoplazmy) spojované se zvýšeným metabolismem.

Zonisamid nebyl genotoxický a nemá kancerogenní potenciál.

Zonisamid způsoboval vývojové abnormality u myší, laboratorních potkanů a psů a měl letální účinek na embryo u opic, když byl podáván v období organogeneze, přičemž dávka zonisamidu a plazmatické hladiny u samic byly podobné nebo nižší než terapeutické hladiny u lidí.

Ve studii perorální toxicity s opakovanou dávkou u juvenilních potkanů byl při expozicích hladinám podobným hladinám zaznamenaných u pediatrických pacientů při maximální doporučené dávce pozorován pokles tělesné hmotnosti, změny histopatologických a klinických patologických parametrů ledvin a změny chování. Změny histopatologických a klinických patologických parametrů ledvin byly považovány za změny spojené s inhibicí karboanhydrázy zonisamidem. Při této hladině dávky byly účinky reverzibilní během zotavovacího období. Při vyšších dávkách (2-3násobné systémové expozici

ve srovnání s terapeutickou expozicí) byly účinky na histopatologii ledvin závažnější a jen částečně reverzibilní. Většina nežádoucích účinků pozorovaných u juvenilních potkanů byla podobná nežádoucím účinkům pozorovaným ve studiích toxicity zonisamidu s opakovanou dávkou u dospělých potkanů, ale hyalinní kapky v tubulech ledvin a přechodná hyperplazie byly pozorovány pouze ve studii u juvenilních potkanů. U těchto vyšších dávek vykazovali juvenilní potkani zpomalení růstu, učení a vývojových parametrů. Tyto účinky byly považovány za pravděpodobně spojené se sníženou tělesnou hmotností a zesílenými farmakologickými účinky zonisamidu při maximální tolerované dávce.

Při expozici dávkám ekvivalentním maximální terapeutické dávce u člověka byl u potkanů pozorován snížený počet žlutých tělísek a implantačních míst; při expozici trojnásobně vyšším dávkám byl pozorován nepravidelný říjový cyklus a snížený počet živých plodů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Rybí želatina
Mannitol (E421)
Aspartam (E951)
Pomerančové aroma v prášku

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Za studena tvarované celohliníkové blistry (AAB), které jsou tvořené fólií z polymerem laminovaného hliníku a Al/polymer/papírovou krycí fólií v baleních po 14 nebo 28 tabletách dispergovatelných v ústech v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Po otevření blistru: Tableta dispergovatelná v ústech je citlivá vůči působení vlhkosti, takže se má užít bezprostředně po otevření blistru.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai Limited,
European Knowledge Centre,
Mosquito Way,
Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN,
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/307/016
EU/1/04/307/017

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. března 2005
Datum posledního prodloužení registrace: 21. prosince 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zonegran 100 mg tablety dispergovatelné v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje zonisamidum 100 mg.

Pomocná látka: 3 mg aspartamu (E951) v jedné tabletě dispergovatelné v ústech

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech.

Zonegran 100 mg tablety dispergovatelné v ústech jsou bílé až téměř bílé kulaté tablety s vyraženou sílou tablety („100“).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zonegran je indikován jako:
- monoterapie k léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou epilepsií (viz bod 5.1);
- přídatná terapie k léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování – dospělí

Zvyšování dávek a jejich udržování
Zonegran lze užívat v monoterapii nebo přidat ke stávající terapii u dospělých pacientů. Dávka se má titrovat na základě klinického účinku. Doporučené zvyšující se a udržovací dávky jsou uvedeny v tabulce č. 1. Někteří pacienti, zejména ti, kteří neužívají léčiva indukující CYP3A4, mohou reagovat na dávky nižší.

Vysazení
Pokud má být léčba přípravkem Zonegran ukončena, má vysazení probíhat postupně (viz bod 4.4). V klinických studiích u dospělých pacientů se používalo snížení dávky o 100 mg v týdenních intervalech se souběžnou úpravou dávek dalších antiepileptik (pokud to bylo nezbytné).

Tabulka č. 1 Dospělí pacienti – doporučené schéma zvyšování dávek a jejich udržování

Léčebné schéma	**Fáze titrace**			**Obvyklá udržovací dávka**
Monoterapie – nově diagnostikovaní dospělí pacienti	**1. + 2. týden**	**3. + 4. týden**	**5. + 6. týden**	300 mg denně (jednou denně). Při potřebě vyšších dávek: zvyšování ve dvoutýdenních intervalech o 100 mg až na maximum 500 mg.
	100 mg/den (jednou denně)	200 mg/den (jednou denně)	300 mg/den (jednou denně)	
Přídatná terapie – s léčivy indukujícími CYP3A4 (viz bod 4.5)	**1. týden**	**2. týden**	**3. až 5. týden**	300 až 500 mg denně (jednou denně nebo rozděleno do dvou dávek).
	50 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	100 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	Zvyšování v týdenních intervalech o 100 mg	
– bez léčiv indukujících CYP3A4 nebo s poruchou funkce ledvin nebo jater	**1. + 2. týden**	**3. + 4. týden**	**5. až 10. týden**	300 až 500 mg denně (jednou denně nebo rozděleno do dvou dávek). Někteří pacienti mohou reagovat na nižší dávky.
	50 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	100 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	Zvyšování ve dvoutýdenních intervalech až o 100 mg	

Všeobecná doporučení týkající se dávkování přípravku Zonegran u zvláštních populací pacientů

Pediatrická populace (ve věku 6 let a starší)

Zvyšování dávek a jejich udržování
U pediatrických pacientů ve věku 6 let a starších je nutné Zonegran přidat ke stávající terapii. Dávka se má titrovat na základě klinického účinku. Doporučené zvyšující se a udržovací dávky jsou uvedeny v tabulce č. 2. Někteří pacienti, zejména ti, kteří neužívají léčiva indukující CYP3A4, mohou reagovat na dávky nižší.

Lékaři mají upozornit pediatrické pacienty a jejich rodiče/pečovatele na výstražný rámeček pro pacienta (v příbalové informaci) týkající se prevence úpalu (viz bod 4.4: Pediatrická populace).

Tabulka č. 2 Pediatrická populace (ve věku 6 let a starší) – doporučené schéma zvyšování dávek a jejich udržování

<table>
<tr><th>Léčebné schéma</th><th colspan="2">Fáze titrace</th><th colspan="2">Obvyklá udržovací dávka</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Přídatná terapie
– s léčivy indukujícími CYP3A4 (viz bod 4.5)</td><td>1. týden</td><td>2. až 8. týden</td><td>Pacienti s hmotností 20 až 55 kg[a]</td><td>Pacienti s hmotností > 55 kg</td></tr>
<tr><td>1 mg/kg/den (jednou denně)</td><td>Zvyšování v týdenních intervalech o 1 mg/kg</td><td>6 až 8 mg/kg/den (jednou denně)</td><td>300–500 mg/den (jednou denně)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">– bez léčiv indukujících CYP3A4</td><td>1. + 2. týden</td><td>≥ 3. týden</td><td rowspan="2">6 až 8 mg/kg/den (jednou denně)</td><td rowspan="2">300–500 mg/den (jednou denně)</td></tr>
<tr><td>1 mg/kg/den (jednou denně)</td><td>Zvyšování v dvoutýdenních intervalech o 1 mg/kg</td></tr>
</table>

Poznámka:

a. Aby bylo zajištěno dosažení terapeutické dávky, je nutné sledovat hmotnost dítěte a při změnách hmotnosti u pacientů s hmotností do 55 kg upravit dávku. Schéma dávkování je 6-8 mg/kg/den až do maximální dávky 500 mg/den.

Bezpečnost a účinnost přípravku Zonegran u dětí ve věku do 6 let nebo s hmotností nižší než 20 kg nebyla dosud stanovena.

Klinické studie poskytují omezené údaje o pacientech s tělesnou hmotností nižší než 20 kg. Proto se děti ve věku 6 let a starší s tělesnou hmotností nižší než 20 kg mají léčit opatrně.

Za použití komerčně dostupných sil tablet přípravku Zonegran není vždy možné přesně docílit vypočítané dávky. V těchto případech se proto doporučuje zaokrouhlit celkovou dávku přípravku Zonegran nahoru nebo dolů na nejbližší možnou dávku, které lze dosáhnout za použití komerčně dostupných sil tablet přípravku Zonegran (25 mg, 50 mg, 100 mg a 300 mg).

Vysazení
Pokud má být léčba přípravkem Zonegran ukončena, má vysazení probíhat postupně (viz bod 4.4). V klinických studiích u pediatrických pacientů se titrace dávky uskutečnila snižováním dávky v týdenních intervalech o 2 mg/kg (tj. v souladu se schématem uvedeným v tabulce č. 3).

Tabulka č. 3 Pediatrická populace (ve věku 6 let a starší) – doporučené schéma snižování dávek

Hmotnost	**Snižování v týdenních intervalech o:**
20–28 kg	25 až 50 mg/den*
29–41 kg	50 až 75 mg/den*
42–55 kg	100 mg/den*
> 55 kg	100 mg/den*

Poznámka:
* Všechny dávky se podávají jednou denně.

Starší pacienti

Při zahájení léčby u starších pacientů je třeba postupovat opatrně, protože jsou k dispozici jen omezené informace o použití přípravku Zonegran u těchto pacientů. Předepisující lékaři mají rovněž vzít v úvahu bezpečnostní profil přípravku Zonegran (viz bod 4.8).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Léčbu pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba provádět s opatrností, protože o použití přípravku Zonegran u těchto pacientů jsou k dispozici jen omezené informace a mohla by být nezbytná pomalejší titrace přípravku Zonegran. Protože se zonisamid a jeho metabolity vylučují ledvinami, má být vysazen u pacientů, u nichž dojde k akutnímu renálnímu selhání nebo kde bude pozorováno klinicky významné trvalé zvýšení kreatininu v séru.

U osob s poruchou funkce ledvin byla renální clearance jednotlivých dávek zonisamidu v pozitivní korelaci s clearance kreatininu. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací zonisamidu byla vyšší o 35 % u osob s clearance kreatininu < 20 ml/min.

Pacienti s poruchou funkce jater

Použití u pacientů s poruchou funkce jater nebylo hodnoceno. Proto se použití u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nedoporučuje. Při léčbě pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater se musí postupovat opatrně a může být nezbytná pomalejší titrace přípravku Zonegran.

Způsob podání

Zonegran tablety dispergovatelné v ústech jsou k perorálnímu podání.

Tableta dispergovatelná v ústech Zonegran se má vložit do dutiny ústní na jazyk, kde se rychle disperguje ve slinách. Vyjmutí intaktní tablety dispergovatelné v ústech z dutiny ústní je složité. Vzhledem k tomu, že tableta dispergovatelná v ústech je citlivá vůči působení vlhkosti, má se užít bezprostředně po otevření blistru. Může se zapít tekutinou nebo nemusí.

Vliv jídla

Zonegran se může užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na sulfonamidy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vyrážka neznámého původu

V souvislosti s léčbou přípravkem Zonegran se vyskytují závažné vyrážky, včetně případů Stevens-Johnsonova syndromu.

Je nutno zvážit vysazení přípravku Zonegran u pacientů, u nichž se objeví vyrážka neznámého původu. Všichni pacienti, u nichž se objeví vyrážka během užívání přípravku Zonegran, musí být pod pečlivým dohledem a zvýšená pozornost musí být věnována těm pacientům, kteří užívají současně jiná antiepileptika, jež mohou nezávisle (sama o sobě) vyvolávat kožní vyrážku.

Záchvaty z vysazení

V souladu se současnou klinickou praxí se vysazení přípravku Zonegran u pacientů s epilepsií musí provádět postupným snižováním dávky, aby se snížila pravděpodobnost záchvatů z vysazení přípravku. V situacích, kdy byl za účelem dosažení monoterapie přípravkem Zonegran tento přípravek přidán ke stávající terapii a bylo dosaženo kontroly nad záchvaty, neexistují dostatečné údaje pro vysazování souběžně podávaných antiepileptik. Proto se musí vysazování souběžně podávaných antiepileptik provádět opatrně.

Reakce na sulfonamid

Zonegran je derivátem benzisoxazolu, který obsahuje sulfonamidovou skupinu. Závažné, imunitně zprostředkované nežádoucí reakce, které jsou spojovány s léčivými přípravky obsahujícími sulfonamidovou skupinu, zahrnují vyrážku, alergickou reakci a závažné hematologické poruchy včetně aplastické anémie, která může být ve velmi vzácných případech fatální.

Byly hlášeny případy agranulocytózy, trombocytopenie, leukopenie, aplastické anémie, pancytopenie a leukocytózy. K posouzení případné souvislosti mezi dávkou, dobou trvání léčby a těmito účinky není dostatek informací.

Akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

U dospělých a pediatrických pacientů, kterým byl podáván zonisamid, byl hlášen syndrom akutní myopie provázený sekundárním glaukomem s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují akutní nástup snížené zrakové ostrosti a/nebo bolest oka. Oftalmologické nálezy mohou zahrnovat myopii, snižování hloubky přední komory, oční hyperemii (zarudnutí) a zvýšený nitrooční tlak. Tento syndrom může souviset se supraciliární efuzí, jejímž důsledkem je přední dislokace čočky a duhovky, a se sekundárním glaukomem s uzavřeným úhlem. Příznaky se mohou vyskytnout v řádu hodin až týdnů od začátku léčby. Léčba zahrnuje ukončení podávání zonisamidu tak rychle, jak je to dle úsudku ošetřujícího lékaře možné, a příslušná opatření na snížení nitroočního tlaku. Neléčený zvýšený nitrooční tlak jakéhokoliv původu může vést k závažným následkům, včetně trvalé ztráty zraku. Při léčbě pacientů s poruchami oka v anamnéze je třeba při léčbě zonisamidem postupovat s opatrností.

Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Rovněž v metaanalýze randomizovaných, placebem kontrolovaných studií antiepileptik bylo prokázáno mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupné údaje nevylučují možnost zvýšeného rizika u přípravku Zonegran.

Proto je nutné u pacientů monitorovat známky sebevražedných myšlenek a chování a zvážit vhodnou léčbu. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) musí být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou péči, objeví-li se známky sebevražedných myšlenek a chování.

Ledvinové kameny

U některých pacientů, zejména u pacientů s predispozicí k nefrolitiáze, může být zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů a výskytu s tím spojených známek a příznaků, např. ledvinové koliky, bolesti ledvin nebo bolesti v boku. Nefrolitiáza může vést k chronickému poškození ledvin. Mezi rizikové faktory nefrolitiázy patří dřívější tvorba kamenů a nefrolitiáza a hyperkalciurie v rodinné anamnéze. Žádný z těchto rizikových faktorů není spolehlivým prediktorem tvorby kamenů v průběhu léčby zonisamidem. Dále mohou být vystaveni zvýšenému riziku pacienti užívající jiná léčiva spojovaná s nefrolitiázou. Zvýšený příjem tekutin a výdej moči může pomoci snížit riziko tvorby kamenů, zejména u pacientů s predisponujícími rizikovými faktory.

Metabolická acidóza

S léčbou přípravkem Zonegran je spojena hyperchloremická non-anion gap metabolická acidóza (tj. snížení sérových bikarbonátů pod normální referenční rozmezí při absenci chronické respirační alkalózy). Tato metabolická acidóza je způsobena ztrátou bikarbonátů ledvinami v důsledku inhibičního účinku zonisamidu na karboanhydrázu. Taková nerovnováha elektrolytů byla pozorována při užívání přípravku Zonegran v placebem kontrolovaných klinických studiích a v období po uvedení přípravku na trh. Metabolická acidóza vyvolaná zonisamidem se zpravidla vyskytuje v rané fázi léčby, nicméně objevit se může kdykoli během léčby. Úbytky bikarbonátů jsou obvykle nízké až střední (průměrný pokles zhruba o 3,5 mEq/l při denních dávkách 300 mg u dospělých); vzácně se u pacientů mohou objevit závažnější úbytky. Podmínky nebo terapie, které jsou predispozicí pro acidózu (např. onemocnění ledvin, závažné respirační poruchy, status epilepticus, průjem, chirurgické zákroky, ketogenní dieta nebo léčivé přípravky), mohou přispívat k účinku zonisamidu na snížení bikarbonátů.

Zdá se, že riziko metabolické acidózy indukované zonisamidem je častější a závažnější u mladších pacientů. U pacientů užívajících zonisamid, u nichž jsou přítomny okolnosti, které mohou zvýšit riziko acidózy, nebo u nichž existuje zvýšené riziko nežádoucích následků metabolické acidózy, a u pacientů s příznaky svědčícími pro metabolickou acidózu je třeba provést patřičné vyšetření a monitorování sérového bikarbonátu. Pokud se metabolická acidóza rozvine a přetrvává, je třeba zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby přípravkem Zonegran (za použití postupného vysazování nebo snižování terapeutických dávek), protože se může rozvinout osteopenie.
Pokud je navzdory přetrvávající metabolické acidóze učiněno rozhodnutí pokračovat v léčbě přípravkem Zonegran, je třeba zvážit alkalizující léčbu.

Při podávání přípravku Zonegran dospělým pacientům, kteří jsou současně léčeni inhibitory karboanhydrázy, například topiramátem nebo acetazolamidem, by se mělo postupovat opatrně, protože neexistuje dostatek údajů pro vyloučení farmakodynamické interakce (viz také bod 4.4 Pediatrická populace a bod 4.5).

Úpal

Zvláště u pediatrických pacientů byly hlášeny případy sníženého pocení a zvýšené tělesné teploty (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 Pediatrická populace). U dospělých pacientů je nutné postupovat opatrně v případě, kdy je Zonegran předepisován s jinými léčivými přípravky, které pacienty predisponují k potížím spojeným s působením tepla; do této skupiny patří inhibitory karboanhydrázy a léčivé přípravky s anticholinergní aktivitou (viz také bod 4.4 Pediatrická populace).

Pankreatitida

U pacientů užívajících Zonegran, u nichž se objevily klinické známky a příznaky pankreatitidy, se doporučuje sledovat hladiny pankreatické lipázy a amylázy. Jestliže je pankreatitida zjevná, přičemž neexistuje další zřejmá příčina, doporučuje se zvážit vysazení přípravku Zonegran a zahájit příslušnou léčbu.

Rhabdomyolýza

U pacientů užívajících Zonegran, u nichž se objevují závažná bolest svalů a/nebo slabost za přítomnosti či nepřítomnosti horečky, se doporučuje, aby byly vyhodnoceny markery poškození svalů, zahrnující sérové hladiny kreatinfosfokinázy a aldolázy. Jsou-li zvýšeny, přičemž neexistuje další zřejmá příčina, například trauma nebo záchvaty grand mal, doporučuje se zvážit vysazení přípravku Zonegran a zahájit příslušnou léčbu.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Zonegran a ještě po dobu jednoho měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6). Lékaři, kteří léčí pacientky přípravkem Zonegran, se mají snažit zajistit, aby tyto pacientky užívaly odpovídající antikoncepci, a na základě

svého klinického úsudku rozhodnout, zda jsou perorální kontraceptiva vhodná nebo složky perorálních kontraceptiv vhodné pro klinický stav každé pacientky.

Tělesná hmotnost

Zonegran může způsobit pokles tělesné hmotnosti. Jestliže pacient ztrácí tělesnou hmotnost nebo má podváhu během užívání tohoto léku, je možné uvažovat o potravinovém doplňku nebo zvýšení příjmu potravy. Pokud dojde k podstatnému nežádoucímu úbytku tělesné hmotnosti, mělo by se zvážit vysazení přípravku Zonegran. Pokles tělesné hmotnosti je potenciálně závažnější u dětí (viz bod 4.4 Pediatrická populace).

Pediatrická populace

Upozornění a opatření uvedená výše lze uplatnit také u dospívajících a pediatrických pacientů. Upozornění a opatření uvedená níže jsou důležitější pro pediatrické a dospívající pacienty.

Úpal a dehydratace

Prevence přehřátí a dehydratace u dětí

Zonegran může u dětí způsobovat snížené pocení a přehřátí. Pokud se tento stav neléčí, může vést k poškození mozku a úmrtí dítěte. Děti jsou nejvíce ohroženy zvláště za horkého počasí.

Jestliže dítě užívá přípravek Zonegran:
- je třeba dítě ochlazovat, zvláště za horkého počasí,
- dítě se musí vyvarovat velké fyzické zátěže, zvláště za horkého počasí,
- dítě musí pít velké množství studené vody,
- dítě nesmí užívat žádné z těchto léků:

inhibitory karboanhydrázy (např. topiramát a acetazolamid) a anticholinergní látky (např. klomipramin, hydroxyzin, difenhydramin, haloperidol, imipramin, oxybutynin).

JESTLIŽE SE U DÍTĚTE VYSKYTNE KTERÝKOLI Z NÍŽE UVEDENÝCH PŘÍZNAKŮ, JE NUTNÉ OKAMŽITĚ VYHLEDAT LÉKAŘSKOU PÉČI:
Kůže je na dotek velmi horká a dítě se potí málo nebo vůbec, nebo dítě začne být zmatené, má svalové křeče, rychleji mu tluče srdce nebo zrychleně dýchá.

- Odveďte dítě na chladné, stinné místo.
- Chlaďte kůži dítěte vodou.
- Dejte dítěti napít studené vody.

Zvláště u pediatrických pacientů byly hlášeny případy sníženého pocení a zvýšené tělesné teploty. V některých případech byl diagnostikován úpal vyžadující hospitalizaci. Byl hlášen úpal vyžadující hospitalizaci s následkem smrti. Většina těchto případů byla hlášena v obdobích teplého počasí. Lékaři musí pacienty a jejich pečovatele informovat o potenciální závažnosti úpalu, o situacích, v nichž může k přehřátí dojít, a také o krocích, které je nutné podniknout v případě výskytu jakýchkoli známek či příznaků. Je nutné varovat pacienty nebo osoby, jež o ně pečují, aby udržovali hydrataci organismu a vyvarovali se působení nadměrných teplot a namáhavé fyzické činnosti v závislosti na stavu pacienta. Lékaři, kteří lék předepisují, mají upozornit pediatrické pacienty a jejich rodiče/pečovatele na pokyny uvedené v příbalové informaci, týkající se prevence úpalu a přehřátí u dětí. V případě známek nebo příznaků dehydratace, oligohidrózy nebo zvýšené tělesné teploty je nutné zvážit vysazení přípravku Zonegran.

Zonegran se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými léčivými přípravky, které predisponují pacienta k poruchám souvisejícím s teplem; mezi takové léky patří inhibitory karboanhydrázy a léčivé přípravky s anticholinergní aktivitou.

Tělesná hmotnost
Pokles tělesné hmotnosti vedoucí ke zhoršení celkového stavu a selhání antiepileptické léčby byl spojen s fatálním průběhem (viz bod 4.8). Zonegran se nedoporučuje u pediatrických pacientů, kteří mají podváhu (definice kategorií BMI upravené podle věku dle WHO) nebo mají sníženou chuť k jídlu.

Výskyt poklesu tělesné hmotnosti je stejný napříč věkovými skupinami (viz bod 4.8); vzhledem k potenciální závažnosti poklesu tělesné hmotnosti u dětí je však nutné sledovat u této populace hmotnost. Pokud se tělesná hmotnost pacienta nezvyšuje v souladu s růstovými grafy, je nutné zvážit použití potravinových doplňků nebo zvýšení příjmu potravy; jinak je nutné Zonegran vysadit.

Klinické studie poskytují omezené údaje o pacientech s tělesnou hmotností nižší než 20 kg. Proto se děti ve věku 6 let a starší s tělesnou hmotností nižší než 20 kg mají léčit opatrně. Dlouhodobý účinek poklesu tělesné hmotnosti na růst a vývoj v pediatrické populaci není znám.

Metabolická acidóza
Zdá se, že riziko metabolické acidózy indukované zonisamidem je častější a závažnější u pediatrických a dospívajících pacientů. V této populaci se má provádět příslušné hodnocení a monitorování hladin sérového bikarbonátu (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 – Metabolická acidóza; informace o výskytu nízkého bikarbonátu jsou uvedeny v bodě 4.8). Dlouhodobý účinek nízkých hladin bikarbonátu na růst a vývoj není znám.

Zonegran se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými inhibitory karboanhydrázy, např. topiramátem a acetazolamidem (viz bod 4.5).

Ledvinové kameny
U pediatrických pacientů se objevily ledvinové kameny (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 Ledvinové kameny).
U některých pacientů, zejména u pacientů s predispozicí k nefrolitiáze, může být zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů a výskytu s tím spojených známek a příznaků, např. ledvinové koliky, bolesti ledvin nebo bolesti v boku. Nefrolitiáza může vést k chronickému poškození ledvin. Mezi rizikové faktory nefrolitiázy patří dřívější tvorba kamenů a nefrolitiáza a hyperkalciurie v rodinné anamnéze. Žádný z těchto rizikových faktorů není spolehlivým prediktorem tvorby kamenů v průběhu léčby zonisamidem.
Zvýšený příjem tekutin a výdej moči může napomoci při snížení rizika tvorby kamenů, zejména u pacientů s predisponujícími rizikovými faktory. Vyšetření ledvin ultrazvukem se má provádět dle uvážení lékaře. V případě, že se zjistí přítomnost ledvinových kamenů, je nutné Zonegran vysadit.

Dysfunkce jater
U pediatrických a dospívajících pacientů se objevily zvýšené hladiny hepatobiliárních parametrů, např. alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST), gamaglutamyltransferázy (GGT) a bilirubinu. U pozorovaných hodnot nad horní hranicí normálu nebyla nalezena žádná souvislost. Pokud však existuje podezření na jaterní příhodu, je nutné zhodnotit funkci jater a zvážit vysazení přípravku Zonegran.

Kognitivní funkce
Kognitivní porucha byla u pacientů trpících epilepsií spojena se základní patologií a/nebo s podáváním antiepileptické léčby. V placebem kontrolované studii zonisamidu provedené u pediatrických a dospívajících pacientů byla část pacientů s kognitivní poruchou numericky větší ve skupině se zonisamidem než ve skupině s placebem.

Pomocné látky

Tablety dispergovatelné v ústech Zonegran obsahují sladidlo nazývané aspartam (E951), které je zdrojem fenylalaninu a může být škodlivé pro pacienty s fenylketonurií.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek přípravku Zonegran na enzymy cytochromu P450

V *in vitro* studiích s použitím lidských jaterních mikrozomů byla při hladinách zonisamidu přibližně dvojnásobných nebo vyšších, než jsou klinicky významné sérové hladiny nenavázaného zonisamidu, prokázána nulová nebo malá (< 25 %) inhibice izoenzymů 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A4 cytochromu P450. Proto se nepředpokládá, že by Zonegran ovlivňoval farmakokinetiku jiných léčivých přípravků prostřednictvím mechanismů zprostředkovaných cytochromem P450, jak bylo prokázáno *in vivo* u karbamazepinu, fenytoinu, ethinylestradiolu a desipraminu.

Potenciál přípravku Zonegran k ovlivňování dalších léčivých přípravků

Antiepileptika
U pacientů s epilepsií nevedlo podávání přípravku Zonegran v ustáleném stavu ke klinicky významným farmakokinetickým účinkům na karbamazepin, lamotrigin, fenytoin nebo valproát sodný.

Perorální kontraceptiva
V klinických studiích u zdravých subjektů podávání přípravku Zonegran v ustáleném stavu neovlivnilo sérové koncentrace ethinylestradiolu ani norethisteronu kombinovaného perorálního kontraceptiva.

Inhibitory karboanhydrázy
Zonegran se má používat opatrně u dospělých pacientů léčených současně inhibitory karboanhydrázy, např. topiramátem a acetazolamidem, z důvodu nedostatku údajů pro vyloučení možných farmakodynamických interakcí (viz bod 4.4).

Zonegran se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými inhibitory karboanhydrázy, např. topiramátem a acetazolamidem (viz bod 4.4 Pediatrická populace).

P-gp substrát
Studie *in vitro* prokazuje, že zonisamid je slabým inhibitorem P-gp (MDR1) s IC_{50} 267 μmol/l a zonisamid má teoretický potenciál ovlivňovat farmakokinetiku látek, které jsou substráty P-gp. Při zahájení nebo ukončení léčby zonisamidem, případně při změně dávky zonisamidu, u pacientů, kterým jsou rovněž podávány léčivé přípravky, které jsou P-gp substráty (např. digoxin, chinidin), se doporučuje postupovat opatrně.

Potenciální interakce léčivých přípravků ovlivňujících Zonegran

V klinických studiích nemělo současné podávání lamotriginu zjevný účinek na farmakokinetiku zonisamidu. Kombinace přípravku Zonegran s jinými léčivými přípravky, které mohou vést ke vzniku urolitiázy, může zvýšit riziko vzniku ledvinových kamenů; proto je třeba vyvarovat se současného podávání takových léčivých přípravků.

Zonisamid je částečně metabolizován CYP3A4 (redukční štěpení) a rovněž N-acetyltransferázami a konjugací s kyselinou glukuronovou. Proto látky, které mohou indukovat či inhibovat tyto enzymy, mohou ovlivňovat farmakokinetiku zonisamidu:

- Indukce enzymu: Expozice zonisamidu je nižší u epileptických pacientů užívajících léčivé přípravky indukující CYP3A4, například fenytoin, karbamazepin a fenobarbital. Je nepravděpodobné, že tyto účinky budou klinicky významné při přidání přípravku Zonegran k existující terapii; ovšem mohou nastat změny v koncentracích zonisamidu, jestliže dojde k vysazení dalších antiepileptik indukujících CYP3A4 nebo jiných léčivých přípravků, úpravě jejich dávky či zahájení jejich podávání, a může být nutná úprava dávky přípravku Zonegran. Rifampicin je silným induktorem CYP3A4. Bude-li společné podávání nezbytné, má být pacient bedlivě sledován a dávka přípravku Zonegran a dalších substrátů CYP3A4 se má upravit podle potřeby.

- Inhibice CYP3A4: Na základě klinických údajů se zdá, že známé specifické a nespecifické inhibitory CYP3A4 nemají žádný klinicky významný účinek na farmakokinetické parametry expozice zonisamidu. Podávání ketokonazolu (400 mg/den) nebo cimetidinu (1200 mg/den) za ustáleného stavu nemělo klinicky významné účinky na farmakokinetiku jedné dávky zonisamidu podané zdravým jedincům. Proto při společném podávání se známými inhibitory CYP3A4 pravděpodobně nebude nutná úprava dávkování přípravku Zonegran.

Pediatrická populace
Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Zonegran a ještě po dobu jednoho měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Zonegran těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Zonegran smí být během těhotenství podáván pouze, pokud je to podle názoru lékaře nezbytně nutné, a pouze v případě, kdy se potenciální prospěch považuje za takový, aby ospravedlnil riziko pro plod. U pacientek plánujících těhotenství je třeba znovu prověřit nezbytnost antiepileptické léčby. Jestliže bude Zonegran předepsán, doporučuje se pečlivé sledování pacientek.

Ženy, u nichž je pravděpodobné, že otěhotní, se mají obrátit na specialistu, aby bylo možné zvolit optimální léčbu během těhotenství. Ženy ve fertilním věku mají být poučeny specialistou ohledně možných účinků přípravku Zonegran na plod a před započetím léčby mají být s pacientkou projednána rizika v poměru k výhodám. U potomků matek léčených antiepileptiky je riziko vrozené vady zvýšeno 2-3krát. Mezi nejčastěji hlášené vady patří rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a defekt neurální trubice. Léčba několika antiepileptiky najednou může být spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie.

Antiepileptická léčba se nemá ukončovat náhle, protože to může vést k propuknutí záchvatů, které by mohly mít závažné následky pro matku i dítě.

Kojení

Zonisamid se vylučuje do lidského mateřského mléka; koncentrace v mateřském mléce je podobná koncentraci v plazmě matky. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Zonegran. Kvůli dlouhé retenční době zonisamidu v lidském organismu se kojení nesmí obnovit dříve než za jeden měsíc od ukončení léčby přípravkem Zonegran.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné klinické údaje týkající se účinků zonisamidu na fertilitu u člověka. Studie se zvířaty prokázaly změny parametrů fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Avšak vzhledem k tomu, že někteří pacienti mohou trpět ospalostí nebo mít problémy s koncentrací, zejména na

počátku léčby nebo po zvýšení dávky, musí být pacienti upozorněni na to, aby postupovali opatrně během činností vyžadujících vysoký stupeň bdělosti, např. při řízení vozidel či obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích byl Zonegran podáván více než 1200 pacientům, více než 400 z nich užívalo Zonegran alespoň 1 rok. Dále existují rozsáhlé zkušenosti se zonisamidem v Japonsku po jeho uvedení na trh od roku 1989 a v USA od roku 2000.

Je nutné uvést, že Zonegran je derivátem benzisoxazolu, který obsahuje sulfonamidovou skupinu. Závažné imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, které jsou spojovány s léčivými přípravky obsahujícími sulfonamidovou skupinu, zahrnují vyrážku, alergickou reakci a závažné hematologické poruchy včetně aplastické anémie, která může být velmi vzácně fatální (viz bod 4.4).

Nejčastějšími nežádoucími účinky v kontrolovaných studiích přídatné terapie byly somnolence, závrať a anorexie. Nejčastějšími nežádoucími účinky v randomizované, kontrolované studii monoterapie porovnávající zonisamid s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním byly snížená hladina bikarbonátů, snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti. Incidence výrazně abnormálně nízkých hladin bikarbonátů v séru (pokles na méně než 17 mEq/l a o více než 5 mEq/l) byla 3,8 %. Incidence výrazného poklesu tělesné hmotnosti o 20 % a více byla 0,7 %.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky spojené s přípravkem Zonegran zjištěné v klinických studiích a v rámci sledování po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v následující tabulce. Četnosti výskytu jsou uspořádány podle následujícího schématu:

velmi časté	≥ 1/10
časté	≥ 1/100 až < 1/10
méně časté	≥ 1/1 000 až < 1/100
vzácné	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
velmi vzácné	< 1/10 000
není známo	z dostupných údajů nelze určit

Tabulka č. 4 Nežádoucí účinky spojené s přípravkem Zonegran zjištěné v klinických studiích přídatné léčby a v rámci sledování po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Velmi vzácné**
Infekce a infestace			Pneumonie Infekce močového traktu	
Poruchy krve a lymfatického systému		Ekchymóza		Agranulocytóza Aplastická anémie Leukocytóza Leukopenie Lymfadenopatie Pancytopenie Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita		Syndrom lékem indukované přecitlivělosti Vyrážka po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Velmi vzácné**
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		Hypokalémie	Metabolická acidóza Renální tubulární acidóza
Psychiatrické poruchy	Agitace Iritabilita Stav zmatenosti Deprese	Afektivní labilita Anxieta Nespavost Psychotická porucha	Zlost Agrese Sebevražedné myšlenky Pokus o sebevraždu	Halucinace
Poruchy nervového systému	Ataxie Závrať Porucha paměti Somnolence	Bradyfrenie Porucha pozornosti Nystagmus Parestézie Porucha řeči Třes	Konvulze	Amnézie Kóma Záchvat grand mal Myastenický syndrom Maligní neuroleptický syndrom Status epilepticus
Poruchy oka	Diplopie			Glaukom s uzavřeným úhlem Bolest oka Myopie Rozmazané vidění Snížená zraková ostrost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Dyspnoe Aspirační pneumonie Respirační porucha Hypersenzitivní pneumonitida
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha Zácpa Průjem Dyspepsie Nauzea	Zvracení	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest			Cholecystitida Cholelitiáza	Hepatocelulární poškození
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka Pruritus Alopecie		Anhidróza Multiformní erytém Stevens-Johnsonův syndrom Toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest		Nefrolitiáza	Močové kameny	Hydronefróza Renální selhání Abnormality moče
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava Onemocnění podobné chřipce Pyrexie Periferní edém		
Vyšetření	Snížená	Snížená tělesná		Zvýšená hladina

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Velmi vzácné**
	hladina bikarbonátu	hmotnost		kreatinfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina kreatininu v krvi Zvýšená hladina močoviny v krvi Abnormální jaterní testy
Poranění, otravy a procedurální komplikace				Úpal

Navíc byly zaznamenány izolované případy náhlého neobjasněného úmrtí u pacientů s epilepsií (*sudden unexplained death in epilepsy patients*, SUDEP), kteří užívali Zonegran.

Tabulka č. 5 Nežádoucí účinky v randomizované, kontrolované studii monoterapie porovnávající zonisamid s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA†)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**
Infekce a infestace			Infekce močového traktu Pneumonie
Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie Trombocytopenie
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu	Hypokalémie
Psychiatrické poruchy		Agitace Deprese Nespavost Změny nálad Anxieta	Stav zmatenosti Akutní psychóza Agrese Sebevražedné myšlenky Halucinace
Poruchy nervového systému		Ataxie Závrať Porucha paměti Somnolence Bradyfrenie Porucha pozornosti Parestézie	Nystagmus Porucha řeči Třes Konvulze
Poruchy oka		Diplopie	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Respirační porucha
Gastrointestinální poruchy		Zácpa Průjem Dyspepsie Nauzea Zvracení	Bolest břicha
Poruchy jater a žlučových cest			Akutní cholecystitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka	Pruritus Ekchymóza
Celkové poruchy		Únava	

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA†)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**
a reakce v místě aplikace		Pyrexie Podrážděnost	
Vyšetření	Snížená hladina bikarbonátu	Snížená tělesná hmotnost Zvýšená hladina kreatininfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina alaninaminotransferázy Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Abnormální vyšetření moči

† MedDRA verze 13.1

Další informace o zvláštních populacích:

Starší pacienti
Sdružená analýza údajů o bezpečnosti u 95 starších osob prokázala relativně vyšší frekvenci hlášení periferního edému a pruritu ve srovnání s dospělou populací.

Zhodnocení údajů po uvedení přípravku na trh naznačuje, že pacienti ve věku 65 let nebo starší udávají vyšší frekvenci výskytu následujících příhod v porovnání s obecnou populací: Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a syndrom hypersenzitivity vyvolaný léčivem (*drug induced hypersensitivity syndrome*, DIHS).

Pediatrická populace
Profil nežádoucích příhod zonisamidu u pediatrických pacientů ve věku 6 až 17 let v placebem kontrolovaných klinických studiích odpovídal profilu nežádoucích příhod zonisamidu u dospělých. Mezi 465 subjekty v pediatrické databázi bezpečnosti (včetně dalších 67 subjektů z prodloužené fáze kontrolovaného klinického hodnocení) bylo 7 případů úmrtí (1,5 %; 14,6/1 000 pacientoroků): 2 případy status epilepticus, z nichž jeden souvisel se závažným poklesem hmotnosti (10 % za 3 měsíce) u subjektu s podváhou a následnou neschopností užívat léky; 1 případ poranění/hematomu hlavy a 4 případy úmrtí u subjektů s dříve existujícím funkčním neurologickým deficitem z různých příčin (2 případy sepse/orgánového selhání vyvolaných pneumonií, 1 případ SUDEP a 1 případ poranění hlavy). Celkem 70,4 % pediatrických pacientů, kteří dostávali zonisamid v kontrolované studii nebo v jejím nezaslepeném prodloužení, mělo alespoň jednou hodnotu bikarbonátu nižší než 22 mmol/l, vyžadující léčbu. Hladina bikarbonátu byla nízká také dlouho (medián 188 dní). Sdružená analýza údajů o bezpečnosti u 420 pediatrických subjektů (183 subjektů ve věku 6 až 11 let a 237 subjektů ve věku 12 až 16 let s průměrnou dobou expozice přibližně 12 měsíců) prokázala relativně vyšší frekvenci hlášení pneumonie, dehydratace, sníženého pocení, abnormálních jaterních testů, zánětu středního ucha, faryngitidy, sinusitidy a infekcí horních cest dýchacích, kašle, epistaxe a rinitidy, bolesti břicha, zvracení, vyrážky, ekzému a horečky ve srovnání s dospělou populací (zejména u subjektů ve věku do 12 let) a s nízkou incidencí amnézii, zvýšenou hladinu kreatininu, lymfadenopatii a trombocytopenii. Incidence poklesu tělesné hmotnosti o 10 % nebo více byla 10,7 % (viz bod 4.4). U některých případů poklesu tělesné hmotnosti byl opožděný přechod k dalšímu Tannerovu stadiu a opožděné zrání kostí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Objevily se případy náhodného a úmyslného předávkování u dospělých a pediatrických pacientů. V některých případech byla předávkování asymptomatická, zejména pokud neprodleně došlo ke zvracení nebo byla provedena laváž. V některých případech bylo předávkování následováno příznaky, např. somnolencí, nauzeou, gastritidou, nystagmem, myoklonií, kómatem, bradykardií, sníženou funkcí ledvin, hypotenzí a respirační depresí. Velmi vysoká plazmatická koncentrace zonisamidu 100,1 μg/ml byla zaznamenána přibližně 31 hodin poté, co se pacient předávkoval přípravkem Zonegran a klonazepamem. Pacient upadl do kómatu a nastala u něho respirační deprese, ale za pět dní nabyl znovu vědomí bez následků.

Léčba

Nejsou k dispozici žádná specifická antidota pro předávkování přípravkem Zonegran. Při podezření na nedávné předávkování může být indikováno vyprázdnění žaludku gastrickou laváží nebo vyvoláním zvracení za obvyklých opatření k ochraně dýchacích cest. Je indikována všeobecná podpůrná péče včetně častého monitorování vitálních funkcí a pečlivého sledování. Zonisamid má dlouhý eliminační poločas, proto mohou jeho účinky přetrvávat. I když nebyla hemodialýza formálně testována jako léčba při předávkování, snižovala hemodialýza plazmatické koncentrace zonisamidu u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin a může být považována za léčbu předávkování, je-li léčba klinicky indikována.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX15

Zonisamid je derivátem benzisoxazolu. Je to antiepileptikum se slabou aktivitou karboanhydrázy *in vitro*. Chemicky není příbuzný s dalšími antiepileptiky.

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku zonisamidu není plně objasněn, ale zdá se, že působí na napěťově řízené natriové a kalciové kanály, čímž přeruší synchronizované výboje neuronů, sníží šíření výbojů a přeruší následnou epileptickou aktivitu. Zonisamid má rovněž modulační účinek na inhibici neuronů zprostředkovanou GABA.

Farmakodynamické účinky

Antikonvulzivní aktivita zonisamidu byla vyhodnocována v celé řadě modelů u několika živočišných druhů s indukovanými či přirozenými záchvaty a ukázalo se, že v těchto modelech zonisamid působí jako širokospektrální antiepileptikum. Zonisamid zamezuje křečím vyvolaným maximálním elektrošokem a omezuje šíření záchvatu včetně propagace záchvatů z kortexu do subkortikálních struktur a potlačuje ložisko epileptogenní aktivity. Na rozdíl od fenytoinu a karbamazepinu však zonisamid působí přednostně na záchvaty vznikající v kortexu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Monoterapie u parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní

Účinnost zonisamidu v monoterapii byla stanovena v dvojitě zaslepené studii noninferiority s paralelními skupinami, v níž byl zonisamid srovnáván s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním u 583 dospělých pacientů s nově diagnostikovanými parciálními záchvaty se sekundárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty nebo bez nich. Pacienti byli randomizováni do skupin léčených karbamezapinem a zonisamidem po dobu až 24 měsíců v závislosti na jejich reakci.

U pacientů byla provedena titrace na úvodní cílovou dávku 600 mg karbamazepinu nebo 300 mg zonisamidu. U pacientů, u nichž došlo k záchvatu, byla provedena titrace na další cílovou dávku, tj. 800 mg karbamazepinu nebo 400 mg zonisamidu. U pacientů, u nichž došlo k dalšímu záchvatu, byla provedena titrace na maximální cílovou dávku 1200 mg karbamazepinu nebo 500 mg zonisamidu. Pacienti, u nichž se neobjevil žádný záchvat po dobu 26 týdnů při úrovni cílové dávky, pokračovali v užívání této dávky po dalších 26 týdnů. Hlavní výsledky této studie jsou uvedeny v následující tabulce:

Tabulka č. 6 Výsledky týkající se účinnosti dle studie monoterapie 310

	Zonisamid	**Karbamazepin**		
n (ITT populace)	281	300		
Šest měsíců bez záchvatu			Rozdíl	$IS_{95\%}$
PP populace*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 %; 3,1 %
ITT populace	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 %; 1,4 %
≤ 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 %; 3,7 %
> 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 %; 5,6 %
Dvanáct měsíců bez záchvatu				
PP populace	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	-17,2 %; 1,5 %
ITT populace	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	-16,1 %; 0,7 %
≤ 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 %; 1,3 %
> 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 %; 17,4 %
Podtyp záchvatu (6 měsíců bez záchvatu – PP populace)				
Všechny parciální	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 %; 0,0 %
Jednoduchý parciální	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 %; 14,7 %
Komplexní parciální	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 %; -5,9 %
Všechny generalizované tonicko-klonické	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 %; 6,0 %
Sekundární tonicko-klonické	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 %; 7,1 %
Generalizované tonicko-klonické	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 %; 10,5 %

PP = populace absolvující léčbu dle protokolu (*Per Protocol Population*); ITT = populace s léčebným záměrem (*Intent to Treat*)
*Primární cílový parametr

Přídatná terapie při léčbě dospělých pacientů s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní

U dospělých pacientů byla účinnost přípravku Zonegran prokázána ve 4 dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích v délce trvání 24 týdnů s dávkováním buď jednou či dvakrát denně.

Tyto studie prokázaly, že medián snížení frekvence parciálních záchvatů souvisí s dávkou přípravku Zonegran při ustálené účinnosti v dávkách 300-500 mg denně.

Pediatrická populace

Přídatná terapie při léčbě dospívajících a pediatrických pacientů (ve věku 6 let a starších) s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní

U pediatrických pacientů (ve věku 6 let a starších) byla účinnost zonisamidu prokázána ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii, do které bylo zařazeno 207 subjektů. Doba léčby byla až 24 týdnů. Snížení frekvence výskytu záchvatů o 50 % nebo více oproti výchozí hodnotě v průběhu 12týdenního období se stabilní dávkou bylo pozorováno u 50 % subjektů léčených zonisamidem a u 31 % pacientů s placebem.

Zvláštní bezpečnostní témata, která vyplynula z pediatrických studií, byla: snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti, snížené hladiny bikarbonátu, zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů a dehydratace. Všechny tyto účinky, a zvláště pokles hmotnosti, mohou mít škodlivý vliv na růst a vývoj a mohou vést k celkovému zhoršení zdraví. Údaje o účincích na dlouhodobý růst a vývoj jsou omezené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Zonegran tablety dispergovatelné v ústech jsou bioekvivalentní tvrdým tobolkám zonisamidu s podobnou rychlostí a mírou absorpce. Zonegran tablety dispergovatelné v ústech lze použít jako alternativu přípravku Zonegran tvrdé tobolky.

Absorpce

Zonisamid je po perorálním podání téměř úplně absorbován, maximálních sérových nebo plazmatických koncentrací dosahuje obecně během 2 až 5 hodin po podání. Předpokládá se, že metabolismus prvního průchodu je zanedbatelný. Absolutní biologická dostupnost se odhaduje přibližně na 100 %. Perorální biologická dostupnost není ovlivněna potravou, ačkoliv dosažení maximálních plazmatických a sérových koncentrací může být opožděné.

Hodnoty plochy pod křivkou a maximální koncentrace zonisamidu se zvyšovaly téměř lineárně po jednorázové dávce v rozmezí dávek 100-800 mg a po opakovaných dávkách v rozmezí 100-400 mg jednou denně. Zvýšení za ustáleného stavu bylo mírně vyšší než se na základě dávky očekávalo, pravděpodobně kvůli saturovatelné vazbě zonisamidu na erytrocyty. Ustáleného stavu bylo dosaženo během 13 dnů. V porovnání s jednorázovou dávkou se zaznamenává mírně vyšší akumulace, než by se očekávalo.

Distribuce

Zonisamid se ze 40-50 % váže na proteiny lidské plazmy, přičemž studie *in vitro* prokazují, že vazba není ovlivněna přítomností různých antiepileptik (tj. fenytoinu, fenobarbitalu, karbamazepinu a valproátu sodného). Zdánlivý distribuční objem je přibližně 1,1-1,7 l/kg u dospělých, což naznačuje, že zonisamid je značně distribuován do tkání. Poměr erytrocyty/plazma je přibližně 15 při nízkých koncentracích a přibližně 3 při vyšších koncentracích.

Biotransformace

Zonisamid je metabolizován primárně redukčním štěpením benzisoxazolového kruhu parentálního léčiva prostřednictvím CYP3A4, za vzniku 2-sulfamoylacetylfenolu (SMAP), a také N-acetylací. Parentální léčivo a SMAP mohou být navíc glukuronidovány. Metabolity, které nelze v plazmě detekovat, jsou bez antikonvulzivní aktivity. Neexistuje žádný důkaz toho, že zonisamid indukuje svůj vlastní metabolismus.

Eliminace

Zdánlivá clearance zonisamidu za ustáleného stavu po perorálním podání je přibližně 0,70 l/h a terminální eliminační poločas je přibližně 60 hodin za nepřítomnosti induktorů CYP3A4. Eliminační poločas nezávisel na dávce a nebyl ovlivněn opakovaným podáváním. Fluktuace sérových či plazmatických koncentrací v průběhu intervalu mezi dávkami je nízká (< 30 %). Hlavní cestou exkrece metabolitů zonisamidu a nezměněného léčiva je moč. Renální clearance nezměněného zonisamidu je relativně nízká (přibližně 3,5 ml/min), asi 15 až 30 % dávky se eliminuje v nezměněné podobě.

Linearita/nelinearita

Expozice zonisamidu se zvyšuje s časem přibližně po dobu 8 týdnů, dokud není dosaženo ustáleného stavu. Při porovnání stejné úrovně dávky se zdá, že jedinci s vyšší celkovou tělesnou hmotností mají nižší sérové koncentrace za ustáleného stavu, ale zdá se, že tento vliv je poměrně mírný. Věk (≥ 12 let) a pohlaví po úpravě na tělesnou hmotnost nemají žádný zjevný vliv na expozici zonisamidu u epileptických pacientů během užívání ustálené dávky. Při používání antiepileptik včetně induktorů CYP3A4 není nutné upravovat dávku.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Zonisamid snižuje průměrnou 28denní frekvenci záchvatů a pokles je úměrný (log-lineárně) průměrné koncentraci zonisamidu.

Zvláštní skupiny pacientů
U jedinců s poruchou funkce ledvin byla renální clearance jednorázových dávek zonisamidu v pozitivní korelaci s clearance kreatininu. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací zonisamidu byla zvýšená o 35 % u jedinců s clearance kreatininu < 20 ml/min (viz rovněž bod 4.2).

Pacienti s poruchou funkce jater: U pacientů s poruchou funkce jater nebyla farmakokinetika zonisamidu odpovídajícím způsobem studována.

Starší pacienti: Ve farmakokinetice nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly mezi mladými pacienty (21 až 40 let) a staršími pacienty (65 až 75 let).
Děti a dospívající (5 až 18 let): Omezené údaje naznačují, že farmakokinetika u dětí a dospívajících užívajících léčivo v ustálené dávce 1, 7 nebo 12 mg/kg denně, v rozdělených dávkách, je po úpravě na tělesnou hmotnost podobná farmakokinetice pozorované u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nálezy nezjištěné v klinických studiích, ale pozorované u psů při hladinách expozice podobných klinickému užívání, byly změny jater (zvětšení, tmavohnědé zabarvení, mírné zvětšení hepatocytů s koncentrickými lamelárními tělísky v cytoplazmě a vakuolizace cytoplazmy) spojované se zvýšeným metabolismem.

Zonisamid nebyl genotoxický a nemá kancerogenní potenciál.

Zonisamid způsoboval vývojové abnormality u myší, laboratorních potkanů a psů a měl letální účinek na embryo u opic, když byl podáván v období organogeneze, přičemž dávka zonisamidu a plazmatické hladiny u samic byly podobné nebo nižší než terapeutické hladiny u lidí.

Ve studii perorální toxicity s opakovanou dávkou u juvenilních potkanů byl při expozicích hladinám podobným hladinám zaznamenaných u pediatrických pacientů při maximální doporučené dávce pozorován pokles tělesné hmotnosti, změny histopatologických a klinických patologických parametrů ledvin a změny chování. Změny histopatologických a klinických patologických parametrů ledvin byly považovány za změny spojené s inhibicí karboanhydrázy zonisamidem. Při této hladině dávky byly účinky reverzibilní během zotavovacího období. Při vyšších dávkách (2-3násobné systémové expozici

ve srovnání s terapeutickou expozicí) byly účinky na histopatologii ledvin závažnější a jen částečně reverzibilní. Většina nežádoucích účinků pozorovaných u juvenilních potkanů byla podobná nežádoucím účinkům pozorovaným ve studiích toxicity zonisamidu s opakovanou dávkou u dospělých potkanů, ale hyalinní kapky v tubulech ledvin a přechodná hyperplazie byly pozorovány pouze ve studii u juvenilních potkanů. U těchto vyšších dávek vykazovali juvenilní potkani zpomalení růstu, učení a vývojových parametrů. Tyto účinky byly považovány za pravděpodobně spojené se sníženou tělesnou hmotností a zesílenými farmakologickými účinky zonisamidu při maximální tolerované dávce.

Při expozici dávkám ekvivalentním maximální terapeutické dávce u člověka byl u potkanů pozorován snížený počet žlutých tělísek a implantačních míst; při expozici trojnásobně vyšším dávkám byl pozorován nepravidelný říjový cyklus a snížený počet živých plodů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Rybí želatina
Mannitol (E421)
Aspartam (E951)
Pomerančové aroma v prášku

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Za studena tvarované celohliníkové blistry (AAB), které jsou tvořené fólií z polymerem laminovaného hliníku a Al/polymer/papírovou krycí fólií v baleních po 56 nebo 98 tabletách dispergovatelných v ústech v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Po otevření blistru: Tableta dispergovatelná v ústech je citlivá vůči působení vlhkosti, takže se má užít bezprostředně po otevření blistru.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai Limited,
European Knowledge Centre,
Mosquito Way,
Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN,
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/307/018
EU/1/04/307/019

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. března 2005
Datum posledního prodloužení registrace: 21. prosince 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zonegran 300 mg tablety dispergovatelné v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje zonisamidum 300 mg.

Pomocná látka: 6 mg aspartamu (E951) v jedné tabletě dispergovatelné v ústech

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech.

Zonegran 300 mg tablety dispergovatelné v ústech jsou bílé až téměř bílé kulaté tablety s vyraženou sílou tablety („300“).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zonegran je indikován jako:
- monoterapie k léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou epilepsií (viz bod 5.1);
- přídatná terapie k léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování – dospělí

Zvyšování dávek a jejich udržování
Zonegran lze užívat v monoterapii nebo přidat ke stávající terapii u dospělých pacientů. Dávka se má titrovat na základě klinického účinku. Doporučené zvyšující se a udržovací dávky jsou uvedeny v tabulce č. 1. Někteří pacienti, zejména ti, kteří neužívají léčiva indukující CYP3A4, mohou reagovat na dávky nižší.

Vysazení
Pokud má být léčba přípravkem Zonegran ukončena, má vysazení probíhat postupně (viz bod 4.4). V klinických studiích u dospělých pacientů se používalo snížení dávky o 100 mg v týdenních intervalech se souběžnou úpravou dávek dalších antiepileptik (pokud to bylo nezbytné).

Tabulka č. 1 Dospělí pacienti – doporučené schéma zvyšování dávek a jejich udržování

Léčebné schéma	**Fáze titrace**			**Obvyklá udržovací dávka**
Monoterapie – nově diagnostikovaní dospělí pacienti	**1. + 2. týden**	**3. + 4. týden**	**5. + 6. týden**	300 mg denně (jednou denně). Při potřebě vyšších dávek: zvyšování ve dvoutýdenních intervalech o 100 mg až na maximum 500 mg.
	100 mg/den (jednou denně)	200 mg/den (jednou denně)	300 mg/den (jednou denně)	
Přídatná terapie – s léčivy indukujícími CYP3A4 (viz bod 4.5)	**1. týden**	**2. týden**	**3. až 5. týden**	300 až 500 mg denně (jednou denně nebo rozděleno do dvou dávek).
	50 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	100 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	Zvyšování v týdenních intervalech o 100 mg	
– bez léčiv indukujících CYP3A4 nebo s poruchou funkce ledvin nebo jater	**1. + 2. týden**	**3. + 4. týden**	**5. až 10. týden**	300 až 500 mg denně (jednou denně nebo rozděleno do dvou dávek). Někteří pacienti mohou reagovat na nižší dávky.
	50 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	100 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	Zvyšování ve dvoutýdenních intervalech až o 100 mg	

Všeobecná doporučení týkající se dávkování přípravku Zonegran u zvláštních populací pacientů

Pediatrická populace (ve věku 6 let a starší)

Zvyšování dávek a jejich udržování
U pediatrických pacientů ve věku 6 let a starších je nutné Zonegran přidat ke stávající terapii. Dávka se má titrovat na základě klinického účinku. Doporučené zvyšující se a udržovací dávky jsou uvedeny v tabulce č. 2. Někteří pacienti, zejména ti, kteří neužívají léčiva indukující CYP3A4, mohou reagovat na dávky nižší.

Lékaři mají upozornit pediatrické pacienty a jejich rodiče/pečovatele na výstražný rámeček pro pacienta (v příbalové informaci) týkající se prevence úpalu (viz bod 4.4: Pediatrická populace).

Tabulka č. 2 Pediatrická populace (ve věku 6 let a starší) – doporučené schéma zvyšování dávek a jejich udržování

<table>
<tr><th>Léčebné schéma</th><th colspan="2">Fáze titrace</th><th colspan="2">Obvyklá udržovací dávka</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Přídatná terapie
– s léčivy indukujícími CYP3A4 (viz bod 4.5)</td><td>1. týden</td><td>2. až 8. týden</td><td>Pacienti s hmotností 20 až 55 kg[a]</td><td>Pacienti s hmotností > 55 kg</td></tr>
<tr><td>1 mg/kg/den (jednou denně)</td><td>Zvyšování v týdenních intervalech o 1 mg/kg</td><td>6 až 8 mg/kg/den (jednou denně)</td><td>300–500 mg/den (jednou denně)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">– bez léčiv indukujících CYP3A4</td><td>1. + 2. týden</td><td>≥ 3. týden</td><td rowspan="2">6 až 8 mg/kg/den (jednou denně)</td><td rowspan="2">300–500 mg/den (jednou denně)</td></tr>
<tr><td>1 mg/kg/den (jednou denně)</td><td>Zvyšování v dvoutýdenních intervalech o 1 mg/kg</td></tr>
</table>

Poznámka:

a. Aby bylo zajištěno dosažení terapeutické dávky, je nutné sledovat hmotnost dítěte a při změnách hmotnosti u pacientů s hmotností do 55 kg upravit dávku. Schéma dávkování je 6-8 mg/kg/den až do maximální dávky 500 mg/den.

Bezpečnost a účinnost přípravku Zonegran u dětí ve věku do 6 let nebo s hmotností nižší než 20 kg nebyla dosud stanovena.

Klinické studie poskytují omezené údaje o pacientech s tělesnou hmotností nižší než 20 kg. Proto se děti ve věku 6 let a starší s tělesnou hmotností nižší než 20 kg mají léčit opatrně.

Za použití komerčně dostupných sil tablet přípravku Zonegran není vždy možné přesně docílit vypočítané dávky. V těchto případech se proto doporučuje zaokrouhlit celkovou dávku přípravku Zonegran nahoru nebo dolů na nejbližší možnou dávku, které lze dosáhnout za použití komerčně dostupných sil tablet přípravku Zonegran (25 mg, 50 mg, 100 mg a 300 mg).

Vysazení
Pokud má být léčba přípravkem Zonegran ukončena, má vysazení probíhat postupně (viz bod 4.4). V klinických studiích u pediatrických pacientů se titrace dávky uskutečnila snižováním dávky v týdenních intervalech o 2 mg/kg (tj. v souladu se schématem uvedeným v tabulce č. 3).

Tabulka č. 3 Pediatrická populace (ve věku 6 let a starší) – doporučené schéma snižování dávek

Hmotnost	**Snižování v týdenních intervalech o:**
20–28 kg	25 až 50 mg/den*
29–41 kg	50 až 75 mg/den*
42–55 kg	100 mg/den*
> 55 kg	100 mg/den*

Poznámka:
* Všechny dávky se podávají jednou denně.

Starší pacienti

Při zahájení léčby u starších pacientů je třeba postupovat opatrně, protože jsou k dispozici jen omezené informace o použití přípravku Zonegran u těchto pacientů. Předepisující lékaři mají rovněž vzít v úvahu bezpečnostní profil přípravku Zonegran (viz bod 4.8).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Léčbu pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba provádět s opatrností, protože o použití přípravku Zonegran u těchto pacientů jsou k dispozici jen omezené informace a mohla by být nezbytná pomalejší titrace přípravku Zonegran. Protože se zonisamid a jeho metabolity vylučují ledvinami, má být vysazen u pacientů, u nichž dojde k akutnímu renálnímu selhání nebo kde bude pozorováno klinicky významné trvalé zvýšení kreatininu v séru.

U osob s poruchou funkce ledvin byla renální clearance jednotlivých dávek zonisamidu v pozitivní korelaci s clearance kreatininu. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací zonisamidu byla vyšší o 35 % u osob s clearance kreatininu < 20 ml/min.

Pacienti s poruchou funkce jater

Použití u pacientů s poruchou funkce jater nebylo hodnoceno. Proto se použití u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nedoporučuje. Při léčbě pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater se musí postupovat opatrně a může být nezbytná pomalejší titrace přípravku Zonegran.

Způsob podání

Zonegran tablety dispergovatelné v ústech jsou k perorálnímu podání.

Tableta dispergovatelná v ústech Zonegran se má vložit do dutiny ústní na jazyk, kde se rychle disperguje ve slinách. Vyjmutí intaktní tablety dispergovatelné v ústech z dutiny ústní je složité. Vzhledem k tomu, že tableta dispergovatelná v ústech je citlivá vůči působení vlhkosti, má se užít bezprostředně po otevření blistru. Může se zapít tekutinou nebo nemusí.

Vliv jídla

Zonegran se může užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na sulfonamidy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vyrážka neznámého původu

V souvislosti s léčbou přípravkem Zonegran se vyskytují závažné vyrážky, včetně případů Stevens-Johnsonova syndromu.

Je nutno zvážit vysazení přípravku Zonegran u pacientů, u nichž se objeví vyrážka neznámého původu. Všichni pacienti, u nichž se objeví vyrážka během užívání přípravku Zonegran, musí být pod pečlivým dohledem a zvýšená pozornost musí být věnována těm pacientům, kteří užívají současně jiná antiepileptika, jež mohou nezávisle (sama o sobě) vyvolávat kožní vyrážku.

Záchvaty z vysazení

V souladu se současnou klinickou praxí se vysazení přípravku Zonegran u pacientů s epilepsií musí provádět postupným snižováním dávky, aby se snížila pravděpodobnost záchvatů z vysazení přípravku. V situacích, kdy byl za účelem dosažení monoterapie přípravkem Zonegran tento přípravek přidán ke stávající terapii a bylo dosaženo kontroly nad záchvaty, neexistují dostatečné údaje pro vysazování souběžně podávaných antiepileptik. Proto se musí vysazování souběžně podávaných antiepileptik provádět opatrně.

Reakce na sulfonamid

Zonegran je derivátem benzisoxazolu, který obsahuje sulfonamidovou skupinu. Závažné, imunitně zprostředkované nežádoucí reakce, které jsou spojovány s léčivými přípravky obsahujícími sulfonamidovou skupinu, zahrnují vyrážku, alergickou reakci a závažné hematologické poruchy včetně aplastické anémie, která může být ve velmi vzácných případech fatální.

Byly hlášeny případy agranulocytózy, trombocytopenie, leukopenie, aplastické anémie, pancytopenie a leukocytózy. K posouzení případné souvislosti mezi dávkou, dobou trvání léčby a těmito účinky není dostatek informací.

Akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

U dospělých a pediatrických pacientů, kterým byl podáván zonisamid, byl hlášen syndrom akutní myopie provázený sekundárním glaukomem s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují akutní nástup snížené zrakové ostrosti a/nebo bolest oka. Oftalmologické nálezy mohou zahrnovat myopii, snižování hloubky přední komory, oční hyperemii (zarudnutí) a zvýšený nitrooční tlak. Tento syndrom může souviset se supraciliární efuzí, jejímž důsledkem je přední dislokace čočky a duhovky, a se sekundárním glaukomem s uzavřeným úhlem. Příznaky se mohou vyskytnout v řádu hodin až týdnů od začátku léčby. Léčba zahrnuje ukončení podávání zonisamidu tak rychle, jak je to dle úsudku ošetřujícího lékaře možné, a příslušná opatření na snížení nitroočního tlaku. Neléčený zvýšený nitrooční tlak jakéhokoliv původu může vést k závažným následkům, včetně trvalé ztráty zraku. Při léčbě pacientů s poruchami oka v anamnéze je třeba při léčbě zonisamidem postupovat s opatrností.

Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Rovněž v metaanalýze randomizovaných, placebem kontrolovaných studií antiepileptik bylo prokázáno mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupné údaje nevylučují možnost zvýšeného rizika u přípravku Zonegran.

Proto je nutné u pacientů monitorovat známky sebevražedných myšlenek a chování a zvážit vhodnou léčbu. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) musí být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou péči, objeví-li se známky sebevražedných myšlenek a chování.

Ledvinové kameny

U některých pacientů, zejména u pacientů s predispozicí k nefrolitiáze, může být zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů a výskytu s tím spojených známek a příznaků, např. ledvinové koliky, bolesti ledvin nebo bolesti v boku. Nefrolitiáza může vést k chronickému poškození ledvin. Mezi rizikové faktory nefrolitiázy patří dřívější tvorba kamenů a nefrolitiáza a hyperkalciurie v rodinné anamnéze. Žádný z těchto rizikových faktorů není spolehlivým prediktorem tvorby kamenů v průběhu léčby zonisamidem. Dále mohou být vystaveni zvýšenému riziku pacienti užívající jiná léčiva spojovaná s nefrolitiázou. Zvýšený příjem tekutin a výdej moči může pomoci snížit riziko tvorby kamenů, zejména u pacientů s predisponujícími rizikovými faktory.

Metabolická acidóza

S léčbou přípravkem Zonegran je spojena hyperchloremická non-anion gap metabolická acidóza (tj. snížení sérových bikarbonátů pod normální referenční rozmezí při absenci chronické respirační alkalózy). Tato metabolická acidóza je způsobena ztrátou bikarbonátů ledvinami v důsledku inhibičního účinku zonisamidu na karboanhydrázu. Taková nerovnováha elektrolytů byla pozorována při užívání přípravku Zonegran v placebem kontrolovaných klinických studiích a v období po uvedení přípravku na trh. Metabolická acidóza vyvolaná zonisamidem se zpravidla vyskytuje v rané fázi léčby, nicméně objevit se může kdykoli během léčby. Úbytky bikarbonátů jsou obvykle nízké až střední (průměrný pokles zhruba o 3,5 mEq/l při denních dávkách 300 mg u dospělých); vzácně se u pacientů mohou objevit závažnější úbytky. Podmínky nebo terapie, které jsou predispozicí pro acidózu (např. onemocnění ledvin, závažné respirační poruchy, status epilepticus, průjem, chirurgické zákroky, ketogenní dieta nebo léčivé přípravky), mohou přispívat k účinku zonisamidu na snížení bikarbonátů.

Zdá se, že riziko metabolické acidózy indukované zonisamidem je častější a závažnější u mladších pacientů. U pacientů užívajících zonisamid, u nichž jsou přítomny okolnosti, které mohou zvýšit riziko acidózy, nebo u nichž existuje zvýšené riziko nežádoucích následků metabolické acidózy, a u pacientů s příznaky svědčícími pro metabolickou acidózu je třeba provést patřičné vyšetření a monitorování sérového bikarbonátu. Pokud se metabolická acidóza rozvine a přetrvává, je třeba zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby přípravkem Zonegran (za použití postupného vysazování nebo snižování terapeutických dávek), protože se může rozvinout osteopenie.
Pokud je navzdory přetrvávající metabolické acidóze učiněno rozhodnutí pokračovat v léčbě přípravkem Zonegran, je třeba zvážit alkalizující léčbu.

Při podávání přípravku Zonegran dospělým pacientům, kteří jsou současně léčeni inhibitory karboanhydrázy, například topiramátem nebo acetazolamidem, by se mělo postupovat opatrně, protože neexistuje dostatek údajů pro vyloučení farmakodynamické interakce (viz také bod 4.4 Pediatrická populace a bod 4.5).

Úpal

Zvláště u pediatrických pacientů byly hlášeny případy sníženého pocení a zvýšené tělesné teploty (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 Pediatrická populace). U dospělých pacientů je nutné postupovat opatrně v případě, kdy je Zonegran předepisován s jinými léčivými přípravky, které pacienty predisponují k potížím spojeným s působením tepla; do této skupiny patří inhibitory karboanhydrázy a léčivé přípravky s anticholinergní aktivitou (viz také bod 4.4 Pediatrická populace).

Pankreatitida

U pacientů užívajících Zonegran, u nichž se objevily klinické známky a příznaky pankreatitidy, se doporučuje sledovat hladiny pankreatické lipázy a amylázy. Jestliže je pankreatitida zjevná, přičemž neexistuje další zřejmá příčina, doporučuje se zvážit vysazení přípravku Zonegran a zahájit příslušnou léčbu.

Rhabdomyolýza

U pacientů užívajících Zonegran, u nichž se objevují závažná bolest svalů a/nebo slabost za přítomnosti či nepřítomnosti horečky, se doporučuje, aby byly vyhodnoceny markery poškození svalů, zahrnující sérové hladiny kreatinfosfokinázy a aldolázy. Jsou-li zvýšeny, přičemž neexistuje další zřejmá příčina, například trauma nebo záchvaty grand mal, doporučuje se zvážit vysazení přípravku Zonegran a zahájit příslušnou léčbu.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Zonegran a ještě po dobu jednoho měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6). Lékaři, kteří léčí pacientky přípravkem Zonegran, se mají snažit zajistit, aby tyto pacientky užívaly odpovídající antikoncepci, a na základě

svého klinického úsudku rozhodnout, zda jsou perorální kontraceptiva vhodná nebo složky perorálních kontraceptiv vhodné pro klinický stav každé pacientky.

Tělesná hmotnost

Zonegran může způsobit pokles tělesné hmotnosti. Jestliže pacient ztrácí tělesnou hmotnost nebo má podváhu během užívání tohoto léku, je možné uvažovat o potravinovém doplňku nebo zvýšení příjmu potravy. Pokud dojde k podstatnému nežádoucímu úbytku tělesné hmotnosti, mělo by se zvážit vysazení přípravku Zonegran. Pokles tělesné hmotnosti je potenciálně závažnější u dětí (viz bod 4.4 Pediatrická populace).

Pediatrická populace

Upozornění a opatření uvedená výše lze uplatnit také u dospívajících a pediatrických pacientů. Upozornění a opatření uvedená níže jsou důležitější pro pediatrické a dospívající pacienty.

Úpal a dehydratace

Prevence přehřátí a dehydratace u dětí

Zonegran může u dětí způsobovat snížené pocení a přehřátí. Pokud se tento stav neléčí, může vést k poškození mozku a úmrtí dítěte. Děti jsou nejvíce ohroženy zvláště za horkého počasí.

Jestliže dítě užívá přípravek Zonegran:
- je třeba dítě ochlazovat, zvláště za horkého počasí,
- dítě se musí vyvarovat velké fyzické zátěže, zvláště za horkého počasí,
- dítě musí pít velké množství studené vody,
- dítě nesmí užívat žádné z těchto léků:

inhibitory karboanhydrázy (např. topiramát a acetazolamid) a anticholinergní látky (např. klomipramin, hydroxyzin, difenhydramin, haloperidol, imipramin, oxybutynin).

JESTLIŽE SE U DÍTĚTE VYSKYTNE KTERÝKOLI Z NÍŽE UVEDENÝCH PŘÍZNAKŮ, JE NUTNÉ OKAMŽITĚ VYHLEDAT LÉKAŘSKOU PÉČI:
Kůže je na dotek velmi horká a dítě se potí málo nebo vůbec, nebo dítě začne být zmatené, má svalové křeče, rychleji mu tluče srdce nebo zrychleně dýchá.

- Odveďte dítě na chladné, stinné místo.
- Chlaďte kůži dítěte vodou.
- Dejte dítěti napít studené vody.

Zvláště u pediatrických pacientů byly hlášeny případy sníženého pocení a zvýšené tělesné teploty. V některých případech byl diagnostikován úpal vyžadující hospitalizaci. Byl hlášen úpal vyžadující hospitalizaci s následkem smrti. Většina těchto případů byla hlášena v obdobích teplého počasí. Lékaři musí pacienty a jejich pečovatele informovat o potenciální závažnosti úpalu, o situacích, v nichž může k přehřátí dojít, a také o krocích, které je nutné podniknout v případě výskytu jakýchkoli známek či příznaků. Je nutné varovat pacienty nebo osoby, jež o ně pečují, aby udržovali hydrataci organismu a vyvarovali se působení nadměrných teplot a namáhavé fyzické činnosti v závislosti na stavu pacienta. Lékaři, kteří lék předepisují, mají upozornit pediatrické pacienty a jejich rodiče/pečovatele na pokyny uvedené v příbalové informaci, týkající se prevence úpalu a přehřátí u dětí. V případě známek nebo příznaků dehydratace, oligohidrózy nebo zvýšené tělesné teploty je nutné zvážit vysazení přípravku Zonegran.

Zonegran se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými léčivými přípravky, které predisponují pacienta k poruchám souvisejícím s teplem; mezi takové léky patří inhibitory karboanhydrázy a léčivé přípravky s anticholinergní aktivitou.

Tělesná hmotnost
Pokles tělesné hmotnosti vedoucí ke zhoršení celkového stavu a selhání antiepileptické léčby byl spojen s fatálním průběhem (viz bod 4.8). Zonegran se nedoporučuje u pediatrických pacientů, kteří mají podváhu (definice kategorií BMI upravené podle věku dle WHO) nebo mají sníženou chuť k jídlu.

Výskyt poklesu tělesné hmotnosti je stejný napříč věkovými skupinami (viz bod 4.8); vzhledem k potenciální závažnosti poklesu tělesné hmotnosti u dětí je však nutné sledovat u této populace hmotnost. Pokud se tělesná hmotnost pacienta nezvyšuje v souladu s růstovými grafy, je nutné zvážit použití potravinových doplňků nebo zvýšení příjmu potravy; jinak je nutné Zonegran vysadit.

Klinické studie poskytují omezené údaje o pacientech s tělesnou hmotností nižší než 20 kg. Proto se děti ve věku 6 let a starší s tělesnou hmotností nižší než 20 kg mají léčit opatrně. Dlouhodobý účinek poklesu tělesné hmotnosti na růst a vývoj v pediatrické populaci není znám.

Metabolická acidóza
Zdá se, že riziko metabolické acidózy indukované zonisamidem je častější a závažnější u pediatrických a dospívajících pacientů. V této populaci se má provádět příslušné hodnocení a monitorování hladin sérového bikarbonátu (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 – Metabolická acidóza; informace o výskytu nízkého bikarbonátu jsou uvedeny v bodě 4.8). Dlouhodobý účinek nízkých hladin bikarbonátu na růst a vývoj není znám.

Zonegran se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými inhibitory karboanhydrázy, např. topiramátem a acetazolamidem (viz bod 4.5).

Ledvinové kameny
U pediatrických pacientů se objevily ledvinové kameny (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 Ledvinové kameny).
U některých pacientů, zejména u pacientů s predispozicí k nefrolitiáze, může být zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů a výskytu s tím spojených známek a příznaků, např. ledvinové koliky, bolesti ledvin nebo bolesti v boku. Nefrolitiáza může vést k chronickému poškození ledvin. Mezi rizikové faktory nefrolitiázy patří dřívější tvorba kamenů a nefrolitiáza a hyperkalciurie v rodinné anamnéze. Žádný z těchto rizikových faktorů není spolehlivým prediktorem tvorby kamenů v průběhu léčby zonisamidem.
Zvýšený příjem tekutin a výdej moči může napomoci při snížení rizika tvorby kamenů, zejména u pacientů s predisponujícími rizikovými faktory. Vyšetření ledvin ultrazvukem se má provádět dle uvážení lékaře. V případě, že se zjistí přítomnost ledvinových kamenů, je nutné Zonegran vysadit.

Dysfunkce jater
U pediatrických a dospívajících pacientů se objevily zvýšené hladiny hepatobiliárních parametrů, např. alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST), gamaglutamyltransferázy (GGT) a bilirubinu. U pozorovaných hodnot nad horní hranicí normálu nebyla nalezena žádná souvislost. Pokud však existuje podezření na jaterní příhodu, je nutné zhodnotit funkci jater a zvážit vysazení přípravku Zonegran.

Kognitivní funkce
Kognitivní porucha byla u pacientů trpících epilepsií spojena se základní patologií a/nebo s podáváním antiepileptické léčby. V placebem kontrolované studii zonisamidu provedené u pediatrických a dospívajících pacientů byla část pacientů s kognitivní poruchou numericky větší ve skupině se zonisamidem než ve skupině s placebem.

Pomocné látky

Tablety dispergovatelné v ústech Zonegran obsahují sladidlo nazývané aspartam (E951), které je zdrojem fenylalaninu a může být škodlivé pro pacienty s fenylketonurií.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek přípravku Zonegran na enzymy cytochromu P450

V *in vitro* studiích s použitím lidských jaterních mikrozomů byla při hladinách zonisamidu přibližně dvojnásobných nebo vyšších, než jsou klinicky významné sérové hladiny nenavázaného zonisamidu, prokázána nulová nebo malá (< 25 %) inhibice izoenzymů 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A4 cytochromu P450. Proto se nepředpokládá, že by Zonegran ovlivňoval farmakokinetiku jiných léčivých přípravků prostřednictvím mechanismů zprostředkovaných cytochromem P450, jak bylo prokázáno *in vivo* u karbamazepinu, fenytoinu, ethinylestradiolu a desipraminu.

Potenciál přípravku Zonegran k ovlivňování dalších léčivých přípravků

Antiepileptika
U pacientů s epilepsií nevedlo podávání přípravku Zonegran v ustáleném stavu ke klinicky významným farmakokinetickým účinkům na karbamazepin, lamotrigin, fenytoin nebo valproát sodný.

Perorální kontraceptiva
V klinických studiích u zdravých subjektů podávání přípravku Zonegran v ustáleném stavu neovlivnilo sérové koncentrace ethinylestradiolu ani norethisteronu kombinovaného perorálního kontraceptiva.

Inhibitory karboanhydrázy
Zonegran se má používat opatrně u dospělých pacientů léčených současně inhibitory karboanhydrázy, např. topiramátem a acetazolamidem, z důvodu nedostatku údajů pro vyloučení možných farmakodynamických interakcí (viz bod 4.4).

Zonegran se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými inhibitory karboanhydrázy, např. topiramátem a acetazolamidem (viz bod 4.4 Pediatrická populace).

P-gp substrát
Studie *in vitro* prokazuje, že zonisamid je slabým inhibitorem P-gp (MDR1) s IC_{50} 267 μmol/l a zonisamid má teoretický potenciál ovlivňovat farmakokinetiku látek, které jsou substráty P-gp. Při zahájení nebo ukončení léčby zonisamidem, případně při změně dávky zonisamidu, u pacientů, kterým jsou rovněž podávány léčivé přípravky, které jsou P-gp substráty (např. digoxin, chinidin), se doporučuje postupovat opatrně.

Potenciální interakce léčivých přípravků ovlivňujících Zonegran

V klinických studiích nemělo současné podávání lamotriginu zjevný účinek na farmakokinetiku zonisamidu. Kombinace přípravku Zonegran s jinými léčivými přípravky, které mohou vést ke vzniku urolitiázy, může zvýšit riziko vzniku ledvinových kamenů; proto je třeba vyvarovat se současného podávání takových léčivých přípravků.

Zonisamid je částečně metabolizován CYP3A4 (redukční štěpení) a rovněž N-acetyltransferázami a konjugací s kyselinou glukuronovou. Proto látky, které mohou indukovat či inhibovat tyto enzymy, mohou ovlivňovat farmakokinetiku zonisamidu:

- Indukce enzymu: Expozice zonisamidu je nižší u epileptických pacientů užívajících léčivé přípravky indukující CYP3A4, například fenytoin, karbamazepin a fenobarbital. Je nepravděpodobné, že tyto účinky budou klinicky významné při přidání přípravku Zonegran k existující terapii; ovšem mohou nastat změny v koncentracích zonisamidu, jestliže dojde k vysazení dalších antiepileptik indukujících CYP3A4 nebo jiných léčivých přípravků, úpravě jejich dávky či zahájení jejich podávání, a může být nutná úprava dávky přípravku Zonegran. Rifampicin je silným induktorem CYP3A4. Bude-li společné podávání nezbytné, má být pacient bedlivě sledován a dávka přípravku Zonegran a dalších substrátů CYP3A4 se má upravit podle potřeby.

- Inhibice CYP3A4: Na základě klinických údajů se zdá, že známé specifické a nespecifické inhibitory CYP3A4 nemají žádný klinicky významný účinek na farmakokinetické parametry expozice zonisamidu. Podávání ketokonazolu (400 mg/den) nebo cimetidinu (1200 mg/den) za ustáleného stavu nemělo klinicky významné účinky na farmakokinetiku jedné dávky zonisamidu podané zdravým jedincům. Proto při společném podávání se známými inhibitory CYP3A4 pravděpodobně nebude nutná úprava dávkování přípravku Zonegran.

Pediatrická populace
Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Zonegran a ještě po dobu jednoho měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Zonegran těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Zonegran smí být během těhotenství podáván pouze, pokud je to podle názoru lékaře nezbytně nutné, a pouze v případě, kdy se potenciální prospěch považuje za takový, aby ospravedlnil riziko pro plod. U pacientek plánujících těhotenství je třeba znovu prověřit nezbytnost antiepileptické léčby. Jestliže bude Zonegran předepsán, doporučuje se pečlivé sledování pacientek.

Ženy, u nichž je pravděpodobné, že otěhotní, se mají obrátit na specialistu, aby bylo možné zvolit optimální léčbu během těhotenství. Ženy ve fertilním věku mají být poučeny specialistou ohledně možných účinků přípravku Zonegran na plod a před započetím léčby mají být s pacientkou projednána rizika v poměru k výhodám. U potomků matek léčených antiepileptiky je riziko vrozené vady zvýšeno 2-3krát. Mezi nejčastěji hlášené vady patří rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a defekt neurální trubice. Léčba několika antiepileptiky najednou může být spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie.

Antiepileptická léčba se nemá ukončovat náhle, protože to může vést k propuknutí záchvatů, které by mohly mít závažné následky pro matku i dítě.

Kojení

Zonisamid se vylučuje do lidského mateřského mléka; koncentrace v mateřském mléce je podobná koncentraci v plazmě matky. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Zonegran. Kvůli dlouhé retenční době zonisamidu v lidském organismu se kojení nesmí obnovit dříve než za jeden měsíc od ukončení léčby přípravkem Zonegran.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné klinické údaje týkající se účinků zonisamidu na fertilitu u člověka. Studie se zvířaty prokázaly změny parametrů fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Avšak vzhledem k tomu, že někteří pacienti mohou trpět ospalostí nebo mít problémy s koncentrací, zejména na

počátku léčby nebo po zvýšení dávky, musí být pacienti upozorněni na to, aby postupovali opatrně během činností vyžadujících vysoký stupeň bdělosti, např. při řízení vozidel či obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích byl Zonegran podáván více než 1200 pacientům, více než 400 z nich užívalo Zonegran alespoň 1 rok. Dále existují rozsáhlé zkušenosti se zonisamidem v Japonsku po jeho uvedení na trh od roku 1989 a v USA od roku 2000.

Je nutné uvést, že Zonegran je derivátem benzisoxazolu, který obsahuje sulfonamidovou skupinu. Závažné imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, které jsou spojovány s léčivými přípravky obsahujícími sulfonamidovou skupinu, zahrnují vyrážku, alergickou reakci a závažné hematologické poruchy včetně aplastické anémie, která může být velmi vzácně fatální (viz bod 4.4).

Nejčastějšími nežádoucími účinky v kontrolovaných studiích přídatné terapie byly somnolence, závrať a anorexie. Nejčastějšími nežádoucími účinky v randomizované, kontrolované studii monoterapie porovnávající zonisamid s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním byly snížená hladina bikarbonátů, snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti. Incidence výrazně abnormálně nízkých hladin bikarbonátů v séru (pokles na méně než 17 mEq/l a o více než 5 mEq/l) byla 3,8 %. Incidence výrazného poklesu tělesné hmotnosti o 20 % a více byla 0,7 %.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky spojené s přípravkem Zonegran zjištěné v klinických studiích a v rámci sledování po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v následující tabulce. Četnosti výskytu jsou uspořádány podle následujícího schématu:

velmi časté	≥ 1/10
časté	≥ 1/100 až < 1/10
méně časté	≥ 1/1 000 až < 1/100
vzácné	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
velmi vzácné	< 1/10 000
není známo	z dostupných údajů nelze určit

Tabulka č. 4 Nežádoucí účinky spojené s přípravkem Zonegran zjištěné v klinických studiích přídatné léčby a v rámci sledování po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Velmi vzácné**
Infekce a infestace			Pneumonie Infekce močového traktu	
Poruchy krve a lymfatického systému		Ekchymóza		Agranulocytóza Aplastická anémie Leukocytóza Leukopenie Lymfadenopatie Pancytopenie Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita		Syndrom lékem indukované přecitlivělosti Vyrážka po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Velmi vzácné**
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		Hypokalémie	Metabolická acidóza Renální tubulární acidóza
Psychiatrické poruchy	Agitace Iritabilita Stav zmatenosti Deprese	Afektivní labilita Anxieta Nespavost Psychotická porucha	Zlost Agrese Sebevražedné myšlenky Pokus o sebevraždu	Halucinace
Poruchy nervového systému	Ataxie Závrať Porucha paměti Somnolence	Bradyfrenie Porucha pozornosti Nystagmus Parestézie Porucha řeči Třes	Konvulze	Amnézie Kóma Záchvat grand mal Myastenický syndrom Maligní neuroleptický syndrom Status epilepticus
Poruchy oka	Diplopie			Glaukom s uzavřeným úhlem Bolest oka Myopie Rozmazané vidění Snížená zraková ostrost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Dyspnoe Aspirační pneumonie Respirační porucha Hypersenzitivní pneumonitida
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha Zácpa Průjem Dyspepsie Nauzea	Zvracení	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest			Cholecystitida Cholelitiáza	Hepatocelulární poškození
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka Pruritus Alopecie		Anhidróza Multiformní erytém Stevens-Johnsonův syndrom Toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest		Nefrolitiáza	Močové kameny	Hydronefróza Renální selhání Abnormality moče
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava Onemocnění podobné chřipce Pyrexie Periferní edém		
Vyšetření	Snížená	Snížená tělesná		Zvýšená hladina

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Velmi vzácné**
	hladina bikarbonátu	hmotnost		kreatinfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina kreatininu v krvi Zvýšená hladina močoviny v krvi Abnormální jaterní testy
Poranění, otravy a procedurální komplikace				Úpal

Navíc byly zaznamenány izolované případy náhlého neobjasněného úmrtí u pacientů s epilepsií (*sudden unexplained death in epilepsy patients*, SUDEP), kteří užívali Zonegran.

Tabulka č. 5 Nežádoucí účinky v randomizované, kontrolované studii monoterapie porovnávající zonisamid s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA†)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**
Infekce a infestace			Infekce močového traktu Pneumonie
Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie Trombocytopenie
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu	Hypokalémie
Psychiatrické poruchy		Agitace Deprese Nespavost Změny nálad Anxieta	Stav zmatenosti Akutní psychóza Agrese Sebevražedné myšlenky Halucinace
Poruchy nervového systému		Ataxie Závrať Porucha paměti Somnolence Bradyfrenie Porucha pozornosti Parestézie	Nystagmus Porucha řeči Třes Konvulze
Poruchy oka		Diplopie	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Respirační porucha
Gastrointestinální poruchy		Zácpa Průjem Dyspepsie Nauzea Zvracení	Bolest břicha
Poruchy jater a žlučových cest			Akutní cholecystitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka	Pruritus Ekchymóza
Celkové poruchy		Únava	

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA†)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**
a reakce v místě aplikace		Pyrexie Podrážděnost	
Vyšetření	Snížená hladina bikarbonátu	Snížená tělesná hmotnost Zvýšená hladina kreatininfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina alaninaminotransferázy Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Abnormální vyšetření moči

† MedDRA verze 13.1

Další informace o zvláštních populacích:

Starší pacienti
Sdružená analýza údajů o bezpečnosti u 95 starších osob prokázala relativně vyšší frekvenci hlášení periferního edému a pruritu ve srovnání s dospělou populací.

Zhodnocení údajů po uvedení přípravku na trh naznačuje, že pacienti ve věku 65 let nebo starší udávají vyšší frekvenci výskytu následujících příhod v porovnání s obecnou populací: Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a syndrom hypersenzitivity vyvolaný léčivem (*drug induced hypersensitivity syndrome*, DIHS).

Pediatrická populace
Profil nežádoucích příhod zonisamidu u pediatrických pacientů ve věku 6 až 17 let v placebem kontrolovaných klinických studiích odpovídal profilu nežádoucích příhod zonisamidu u dospělých. Mezi 465 subjekty v pediatrické databázi bezpečnosti (včetně dalších 67 subjektů z prodloužené fáze kontrolovaného klinického hodnocení) bylo 7 případů úmrtí (1,5 %; 14,6/1 000 pacientoroků): 2 případy status epilepticus, z nichž jeden souvisel se závažným poklesem hmotnosti (10 % za 3 měsíce) u subjektu s podváhou a následnou neschopností užívat léky; 1 případ poranění/hematomu hlavy a 4 případy úmrtí u subjektů s dříve existujícím funkčním neurologickým deficitem z různých příčin (2 případy sepse/orgánového selhání vyvolaných pneumonií, 1 případ SUDEP a 1 případ poranění hlavy). Celkem 70,4 % pediatrických pacientů, kteří dostávali zonisamid v kontrolované studii nebo v jejím nezaslepeném prodloužení, mělo alespoň jednou hodnotu bikarbonátu nižší než 22 mmol/l, vyžadující léčbu. Hladina bikarbonátu byla nízká také dlouho (medián 188 dní). Sdružená analýza údajů o bezpečnosti u 420 pediatrických subjektů (183 subjektů ve věku 6 až 11 let a 237 subjektů ve věku 12 až 16 let s průměrnou dobou expozice přibližně 12 měsíců) prokázala relativně vyšší frekvenci hlášení pneumonie, dehydratace, sníženého pocení, abnormálních jaterních testů, zánětu středního ucha, faryngitidy, sinusitidy a infekcí horních cest dýchacích, kašle, epistaxe a rinitidy, bolesti břicha, zvracení, vyrážky, ekzému a horečky ve srovnání s dospělou populací (zejména u subjektů ve věku do 12 let) a s nízkou incidencí amnézii, zvýšenou hladinu kreatininu, lymfadenopatii a trombocytopenii. Incidence poklesu tělesné hmotnosti o 10 % nebo více byla 10,7 % (viz bod 4.4). U některých případů poklesu tělesné hmotnosti byl opožděný přechod k dalšímu Tannerovu stadiu a opožděné zrání kostí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Objevily se případy náhodného a úmyslného předávkování u dospělých a pediatrických pacientů. V některých případech byla předávkování asymptomatická, zejména pokud neprodleně došlo ke zvracení nebo byla provedena laváž. V některých případech bylo předávkování následováno příznaky, např. somnolencí, nauzeou, gastritidou, nystagmem, myoklonií, kómatem, bradykardií, sníženou funkcí ledvin, hypotenzí a respirační depresí. Velmi vysoká plazmatická koncentrace zonisamidu 100,1 μg/ml byla zaznamenána přibližně 31 hodin poté, co se pacient předávkoval přípravkem Zonegran a klonazepamem. Pacient upadl do kómatu a nastala u něho respirační deprese, ale za pět dní nabyl znovu vědomí bez následků.

Léčba

Nejsou k dispozici žádná specifická antidota pro předávkování přípravkem Zonegran. Při podezření na nedávné předávkování může být indikováno vyprázdnění žaludku gastrickou laváží nebo vyvoláním zvracení za obvyklých opatření k ochraně dýchacích cest. Je indikována všeobecná podpůrná péče včetně častého monitorování vitálních funkcí a pečlivého sledování. Zonisamid má dlouhý eliminační poločas, proto mohou jeho účinky přetrvávat. I když nebyla hemodialýza formálně testována jako léčba při předávkování, snižovala hemodialýza plazmatické koncentrace zonisamidu u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin a může být považována za léčbu předávkování, je-li léčba klinicky indikována.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX15

Zonisamid je derivátem benzisoxazolu. Je to antiepileptikum se slabou aktivitou karboanhydrázy *in vitro*. Chemicky není příbuzný s dalšími antiepileptiky.

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku zonisamidu není plně objasněn, ale zdá se, že působí na napěťově řízené natriové a kalciové kanály, čímž přeruší synchronizované výboje neuronů, sníží šíření výbojů a přeruší následnou epileptickou aktivitu. Zonisamid má rovněž modulační účinek na inhibici neuronů zprostředkovanou GABA.

Farmakodynamické účinky

Antikonvulzivní aktivita zonisamidu byla vyhodnocována v celé řadě modelů u několika živočišných druhů s indukovanými či přirozenými záchvaty a ukázalo se, že v těchto modelech zonisamid působí jako širokospektrální antiepileptikum. Zonisamid zamezuje křečím vyvolaným maximálním elektrošokem a omezuje šíření záchvatu včetně propagace záchvatů z kortexu do subkortikálních struktur a potlačuje ložisko epileptogenní aktivity. Na rozdíl od fenytoinu a karbamazepinu však zonisamid působí přednostně na záchvaty vznikající v kortexu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Monoterapie u parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní

Účinnost zonisamidu v monoterapii byla stanovena v dvojitě zaslepené studii noninferiority s paralelními skupinami, v níž byl zonisamid srovnáván s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním u 583 dospělých pacientů s nově diagnostikovanými parciálními záchvaty se sekundárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty nebo bez nich. Pacienti byli randomizováni do skupin léčených karbamezapinem a zonisamidem po dobu až 24 měsíců v závislosti na jejich reakci.

U pacientů byla provedena titrace na úvodní cílovou dávku 600 mg karbamazepinu nebo 300 mg zonisamidu. U pacientů, u nichž došlo k záchvatu, byla provedena titrace na další cílovou dávku, tj. 800 mg karbamazepinu nebo 400 mg zonisamidu. U pacientů, u nichž došlo k dalšímu záchvatu, byla provedena titrace na maximální cílovou dávku 1200 mg karbamazepinu nebo 500 mg zonisamidu. Pacienti, u nichž se neobjevil žádný záchvat po dobu 26 týdnů při úrovni cílové dávky, pokračovali v užívání této dávky po dalších 26 týdnů. Hlavní výsledky této studie jsou uvedeny v následující tabulce:

Tabulka č. 6 Výsledky týkající se účinnosti dle studie monoterapie 310

	Zonisamid	**Karbamazepin**		
n (ITT populace)	281	300		
Šest měsíců bez záchvatu			Rozdíl	$IS_{95\%}$
PP populace*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 %; 3,1 %
ITT populace	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 %; 1,4 %
≤ 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 %; 3,7 %
> 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 %; 5,6 %
Dvanáct měsíců bez záchvatu				
PP populace	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	-17,2 %; 1,5 %
ITT populace	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	-16,1 %; 0,7 %
≤ 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 %; 1,3 %
> 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 %; 17,4 %
Podtyp záchvatu (6 měsíců bez záchvatu – PP populace)				
Všechny parciální	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 %; 0,0 %
Jednoduchý parciální	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 %; 14,7 %
Komplexní parciální	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 %; -5,9 %
Všechny generalizované tonicko-klonické	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 %; 6,0 %
Sekundární tonicko-klonické	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 %; 7,1 %
Generalizované tonicko-klonické	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 %; 10,5 %

PP = populace absolvující léčbu dle protokolu (*Per Protocol Population*); ITT = populace s léčebným záměrem (*Intent to Treat*)
*Primární cílový parametr

Přídatná terapie při léčbě dospělých pacientů s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní

U dospělých pacientů byla účinnost přípravku Zonegran prokázána ve 4 dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích v délce trvání 24 týdnů s dávkováním buď jednou či dvakrát denně.

Tyto studie prokázaly, že medián snížení frekvence parciálních záchvatů souvisí s dávkou přípravku Zonegran při ustálené účinnosti v dávkách 300-500 mg denně.

Pediatrická populace

Přídatná terapie při léčbě dospívajících a pediatrických pacientů (ve věku 6 let a starších) s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní

U pediatrických pacientů (ve věku 6 let a starších) byla účinnost zonisamidu prokázána ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii, do které bylo zařazeno 207 subjektů. Doba léčby byla až 24 týdnů. Snížení frekvence výskytu záchvatů o 50 % nebo více oproti výchozí hodnotě v průběhu 12týdenního období se stabilní dávkou bylo pozorováno u 50 % subjektů léčených zonisamidem a u 31 % pacientů s placebem.

Zvláštní bezpečnostní témata, která vyplynula z pediatrických studií, byla: snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti, snížené hladiny bikarbonátu, zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů a dehydratace. Všechny tyto účinky, a zvláště pokles hmotnosti, mohou mít škodlivý vliv na růst a vývoj a mohou vést k celkovému zhoršení zdraví. Údaje o účincích na dlouhodobý růst a vývoj jsou omezené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Zonegran tablety dispergovatelné v ústech jsou bioekvivalentní tvrdým tobolkám zonisamidu s podobnou rychlostí a mírou absorpce. Zonegran tablety dispergovatelné v ústech lze použít jako alternativu přípravku Zonegran tvrdé tobolky.

Absorpce

Zonisamid je po perorálním podání téměř úplně absorbován, maximálních sérových nebo plazmatických koncentrací dosahuje obecně během 2 až 5 hodin po podání. Předpokládá se, že metabolismus prvního průchodu je zanedbatelný. Absolutní biologická dostupnost se odhaduje přibližně na 100 %. Perorální biologická dostupnost není ovlivněna potravou, ačkoliv dosažení maximálních plazmatických a sérových koncentrací může být opožděné.

Hodnoty plochy pod křivkou a maximální koncentrace zonisamidu se zvyšovaly téměř lineárně po jednorázové dávce v rozmezí dávek 100-800 mg a po opakovaných dávkách v rozmezí 100-400 mg jednou denně. Zvýšení za ustáleného stavu bylo mírně vyšší než se na základě dávky očekávalo, pravděpodobně kvůli saturovatelné vazbě zonisamidu na erytrocyty. Ustáleného stavu bylo dosaženo během 13 dnů. V porovnání s jednorázovou dávkou se zaznamenává mírně vyšší akumulace, než by se očekávalo.

Distribuce

Zonisamid se ze 40-50 % váže na proteiny lidské plazmy, přičemž studie *in vitro* prokazují, že vazba není ovlivněna přítomností různých antiepileptik (tj. fenytoinu, fenobarbitalu, karbamazepinu a valproátu sodného). Zdánlivý distribuční objem je přibližně 1,1-1,7 l/kg u dospělých, což naznačuje, že zonisamid je značně distribuován do tkání. Poměr erytrocyty/plazma je přibližně 15 při nízkých koncentracích a přibližně 3 při vyšších koncentracích.

Biotransformace

Zonisamid je metabolizován primárně redukčním štěpením benzisoxazolového kruhu parentálního léčiva prostřednictvím CYP3A4, za vzniku 2-sulfamoylacetylfenolu (SMAP), a také N-acetylací. Parentální léčivo a SMAP mohou být navíc glukuronidovány. Metabolity, které nelze v plazmě detekovat, jsou bez antikonvulzivní aktivity. Neexistuje žádný důkaz toho, že zonisamid indukuje svůj vlastní metabolismus.

Eliminace

Zdánlivá clearance zonisamidu za ustáleného stavu po perorálním podání je přibližně 0,70 l/h a terminální eliminační poločas je přibližně 60 hodin za nepřítomnosti induktorů CYP3A4. Eliminační poločas nezávisel na dávce a nebyl ovlivněn opakovaným podáváním. Fluktuace sérových či plazmatických koncentrací v průběhu intervalu mezi dávkami je nízká (< 30 %). Hlavní cestou exkrece metabolitů zonisamidu a nezměněného léčiva je moč. Renální clearance nezměněného zonisamidu je relativně nízká (přibližně 3,5 ml/min), asi 15 až 30 % dávky se eliminuje v nezměněné podobě.

Linearita/nelinearita

Expozice zonisamidu se zvyšuje s časem přibližně po dobu 8 týdnů, dokud není dosaženo ustáleného stavu. Při porovnání stejné úrovně dávky se zdá, že jedinci s vyšší celkovou tělesnou hmotností mají nižší sérové koncentrace za ustáleného stavu, ale zdá se, že tento vliv je poměrně mírný. Věk (≥ 12 let) a pohlaví po úpravě na tělesnou hmotnost nemají žádný zjevný vliv na expozici zonisamidu u epileptických pacientů během užívání ustálené dávky. Při používání antiepileptik včetně induktorů CYP3A4 není nutné upravovat dávku.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Zonisamid snižuje průměrnou 28denní frekvenci záchvatů a pokles je úměrný (log-lineárně) průměrné koncentraci zonisamidu.

Zvláštní skupiny pacientů
U jedinců s poruchou funkce ledvin byla renální clearance jednorázových dávek zonisamidu v pozitivní korelaci s clearance kreatininu. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací zonisamidu byla zvýšená o 35 % u jedinců s clearance kreatininu < 20 ml/min (viz rovněž bod 4.2).

Pacienti s poruchou funkce jater: U pacientů s poruchou funkce jater nebyla farmakokinetika zonisamidu odpovídajícím způsobem studována.

Starší pacienti: Ve farmakokinetice nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly mezi mladými pacienty (21 až 40 let) a staršími pacienty (65 až 75 let).
Děti a dospívající (5 až 18 let): Omezené údaje naznačují, že farmakokinetika u dětí a dospívajících užívajících léčivo v ustálené dávce 1, 7 nebo 12 mg/kg denně, v rozdělených dávkách, je po úpravě na tělesnou hmotnost podobná farmakokinetice pozorované u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nálezy nezjištěné v klinických studiích, ale pozorované u psů při hladinách expozice podobných klinickému užívání, byly změny jater (zvětšení, tmavohnědé zabarvení, mírné zvětšení hepatocytů s koncentrickými lamelárními tělísky v cytoplazmě a vakuolizace cytoplazmy) spojované se zvýšeným metabolismem.

Zonisamid nebyl genotoxický a nemá kancerogenní potenciál.

Zonisamid způsoboval vývojové abnormality u myší, laboratorních potkanů a psů a měl letální účinek na embryo u opic, když byl podáván v období organogeneze, přičemž dávka zonisamidu a plazmatické hladiny u samic byly podobné nebo nižší než terapeutické hladiny u lidí.

Ve studii perorální toxicity s opakovanou dávkou u juvenilních potkanů byl při expozicích hladinám podobným hladinám zaznamenaných u pediatrických pacientů při maximální doporučené dávce pozorován pokles tělesné hmotnosti, změny histopatologických a klinických patologických parametrů ledvin a změny chování. Změny histopatologických a klinických patologických parametrů ledvin byly považovány za změny spojené s inhibicí karboanhydrázy zonisamidem. Při této hladině dávky byly účinky reverzibilní během zotavovacího období. Při vyšších dávkách (2-3násobné systémové expozici

ve srovnání s terapeutickou expozicí) byly účinky na histopatologii ledvin závažnější a jen částečně reverzibilní. Většina nežádoucích účinků pozorovaných u juvenilních potkanů byla podobná nežádoucím účinkům pozorovaným ve studiích toxicity zonisamidu s opakovanou dávkou u dospělých potkanů, ale hyalinní kapky v tubulech ledvin a přechodná hyperplazie byly pozorovány pouze ve studii u juvenilních potkanů. U těchto vyšších dávek vykazovali juvenilní potkani zpomalení růstu, učení a vývojových parametrů. Tyto účinky byly považovány za pravděpodobně spojené se sníženou tělesnou hmotností a zesílenými farmakologickými účinky zonisamidu při maximální tolerované dávce.

Při expozici dávkám ekvivalentním maximální terapeutické dávce u člověka byl u potkanů pozorován snížený počet žlutých tělísek a implantačních míst; při expozici trojnásobně vyšším dávkám byl pozorován nepravidelný říjový cyklus a snížený počet živých plodů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hovězí želatina
Mannitol (E421)
Aspartam (E951)
Pomerančové aroma v prášku

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Za studena tvarované celohliníkové blistry (AAB), které jsou tvořené fólií z polymerem laminovaného hliníku a Al/polymer/papírovou krycí fólií v baleních po 28 nebo 98 tabletách dispergovatelných v ústech v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Po otevření blistru: Tableta dispergovatelná v ústech je citlivá vůči působení vlhkosti, takže se má užít bezprostředně po otevření blistru.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai Limited,
European Knowledge Centre,
Mosquito Way,
Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN,
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/307/020
EU/1/04/307/021

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. března 2005
Datum posledního prodloužení registrace: 21. prosince 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Eisai Manufacturing Ltd
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN
Velká Británie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.
Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zonegran 25 mg tvrdé tobolky
zonisamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tvrdá tobolka obsahuje zonisamidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tvrdých tobolek
28 tvrdých tobolek
56 tvrdých tobolek
84 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai Ltd., European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/307/001 14 tobolek
EU/1/04/307/005 28 tobolek
EU/1/04/307/002 56 tobolek
EU/1/04/307/013 84 tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Zonegran 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistrové balení

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zonegran 25 mg tvrdé tobolky
zonisamidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai Ltd.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zonegran 50 mg tvrdé tobolky
zonisamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tvrdá tobolka obsahuje zonisamidum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tvrdých tobolek
28 tvrdých tobolek
56 tvrdých tobolek
84 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai Ltd., European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/307/010	14 tobolek
EU/1/04/307/009	28 tobolek
EU/1/04/307/003	56 tobolek
EU/1/04/307/012	84 tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Zonegran 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistrové balení

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zonegran 50 mg tvrdé tobolky
zonisamidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai Ltd.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zonegran 100 mg tvrdé tobolky
zonisamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tvrdá tobolka obsahuje zonisamidum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také barviva oranžová žluť (E110) a červeň allura AC (E129). Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 tvrdých tobolek
56 tvrdých tobolek
84 tvrdých tobolek
98 tvrdých tobolek
196 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai Ltd., European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/307/006	28 tobolek
EU/1/04/307/004	56 tobolek
EU/1/04/307/011	84 tobolek
EU/1/04/307/007	98 tobolek
EU/1/04/307/008	196 tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Zonegran 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistrové balení

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zonegran 100 mg tvrdé tobolky
zonisamidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai Ltd.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zonegran 25 mg tablety dispergovatelné v ústech
zonisamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tableta obsahuje zonisamidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

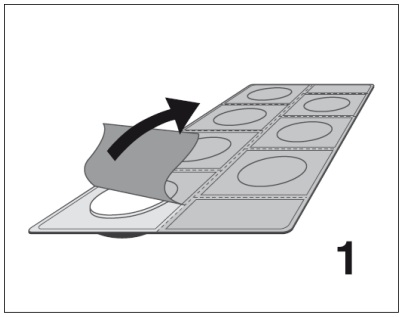
Obsahuje také aspartam (E951). Další údaje naleznete v příbalové informaci.

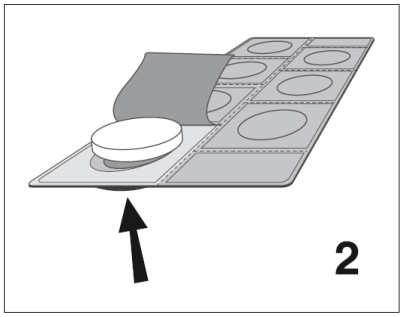
4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet dispergovatelných v ústech
28 tablet dispergovatelných v ústech

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.





6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai Ltd., European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/307/014 14 tablet dispergovatelných v ústech
EU/1/04/307/015 28 tablet dispergovatelných v ústech

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Zonegran 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistrové balení

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zonegran 25 mg tablety dispergovatelné v ústech
zonisamidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai Ltd.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zonegran 50 mg tablety dispergovatelné v ústech
zonisamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tableta obsahuje zonisamidum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

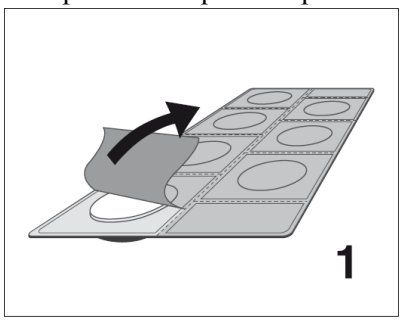
Obsahuje také aspartam (E951). Další údaje naleznete v příbalové informaci.

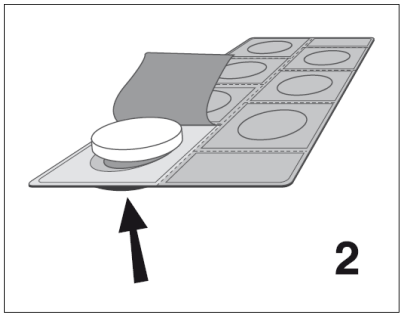
4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet dispergovatelných v ústech
28 tablet dispergovatelných v ústech

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.





6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai Ltd., European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/307/016 14 tablet dispergovatelných v ústech
EU/1/04/307/017 28 tablet dispergovatelných v ústech

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Zonegran 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistrové balení

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zonegran 50 mg tablety dispergovatelné v ústech
zonisamidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai Ltd.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zonegran 100 mg tablety dispergovatelné v ústech
zonisamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tableta obsahuje zonisamidum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

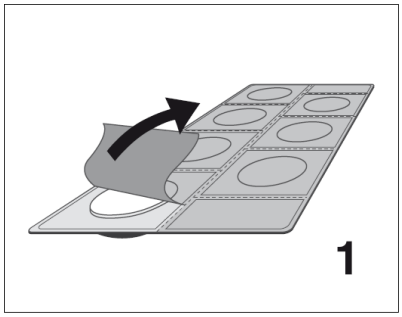
Obsahuje také aspartam (E951). Další údaje naleznete v příbalové informaci.

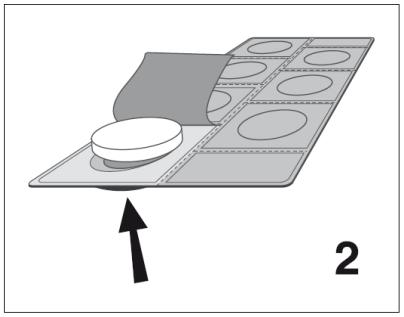
4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

56 tablet dispergovatelných v ústech
98 tablet dispergovatelných v ústech

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.





6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai Ltd., European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/307/018 56 tablet dispergovatelných v ústech
EU/1/04/307/019 98 tablet dispergovatelných v ústech

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Zonegran 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistrové balení

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zonegran 100 mg tablety dispergovatelné v ústech
zonisamidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai Ltd.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zonegran 300 mg tablety dispergovatelné v ústech
zonisamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tableta obsahuje zonisamidum 300 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

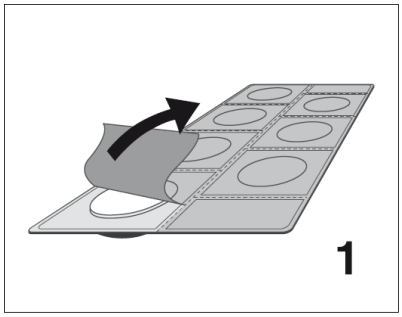
Obsahuje také aspartam (E951). Další údaje naleznete v příbalové informaci.

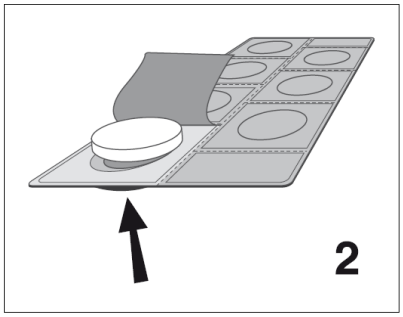
4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 tablet dispergovatelných v ústech
98 tablet dispergovatelných v ústech

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.





6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai Ltd., European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/307/020 28 tablet dispergovatelných v ústech
EU/1/04/307/021 98 tablet dispergovatelných v ústech

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Zonegran 300 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistrové balení

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zonegran 300 mg tablety dispergovatelné v ústech
zonisamidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai Ltd.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Zonegran 25 mg, 50 mg, 100 mg tvrdé tobolky
zonisamidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Zonegran a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Zonegran užívat
3. Jak se Zonegran užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zonegran uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Zonegran a k čemu se používá

Zonegran obsahuje léčivou látku zonisamid a používá se k léčbě epilepsie.

Zonegran se používá k léčbě záchvatů, které postihují jednu část mozku (parciálních záchvatů), po nichž může, ale také nemusí následovat záchvat postihující celý mozek (sekundární generalizace).

Zonegran lze používat:
- samostatně k léčbě záchvatů u dospělých,
- s dalšími antiepileptiky k léčbě záchvatů u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Zonegran užívat

Neužívejte Zonegran:
- jestliže jste alergický(á) na zonisamid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste alergický(á) na jiné sulfonamidové léky. Jsou to např.: sulfonamidová antibiotika, thiazidová diuretika a sulfonylureová antidiabetika.

Upozornění a opatření
Zonegran patří do skupiny léčiv (sulfonamidů), která mohou způsobovat závažné alergické reakce, závažné kožní vyrážky a poruchy krve, které mohou být velmi vzácně smrtelné (viz bod 4. Možné nežádoucí účinky).

V souvislosti s léčbou přípravkem Zonegran se vyskytují závažné vyrážky, včetně případů Stevens-Johnsonova syndromu.

Před užitím přípravku Zonegran se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:
- jestliže jste mladší 12 let, protože můžete být vystaven(a) většímu riziku *sníženého pocení, úpalu, pneumonie (zápalu plic) a poruch funkce jater*. Jestliže jste mladší 6 let, léčba přípravkem Zonegran se u Vás nedoporučuje.

- jestliže jste starší pacient(ka), protože Vaši dávku přípravku Zonegran možná bude nutné upravit a během užívání přípravku Zonegran se u Vás může s větší pravděpodobností objevit alergická reakce, závažná kožní vyrážka, otoky chodidel a nohou a svědění (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky).
- jestliže máte poruchu funkce jater, protože Vaši dávku přípravku Zonegran možná bude nutné upravit.
- jestliže máte problém s očima, např. glaukom (zelený zákal).
- jestliže máte poruchu funkce ledvin, protože Vaši dávku přípravku Zonegran možná bude nutné upravit.
- jestliže jste již dříve trpěl(a) ledvinovými kameny, protože hrozí zvýšené nebezpečí vzniku většího počtu ledvinových kamenů. **Snižte riziko vzniku ledvinových kamenů pitím dostatečného množství vody.**
- jestliže žijete v místě nebo jste na dovolené v místě, kde je teplé počasí. Zonegran může způsobit snížené pocení, což povede ke zvýšení Vaší tělesné teploty. **Snižte riziko přehřátí pitím dostatečného množství vody a pobývejte na chladnějších místech.**
- jestliže máte podváhu nebo jste hodně zhubl(a), protože Zonegran může způsobit další ztrátu tělesné hmotnosti. Oznamte to svému lékaři, protože možná bude nutno tělesnou hmotnost sledovat.

Jestliže se Vás týká kterýkoli z výše uvedených stavů, proraďte se se svým lékařem předtím, než budete Zonegran užívat.

Děti a dospívající
Poraďte se s lékařem o následujících rizicích:

Prevence přehřátí a dehydratace u dětí

Zonegran může u Vašeho dítěte způsobovat snížené pocení a přehřátí. Pokud se tento stav neléčí, může vést k poškození mozku a úmrtí Vašeho dítěte. Děti jsou nejvíce ohroženy zvláště za horkého počasí.

Jestliže Vaše dítě užívá přípravek Zonegran:
- je třeba Vaše dítě ochlazovat, zvláště za horkého počasí,
- musí se vyvarovat velké fyzické zátěže, zvláště za horkého počasí,
- podávejte Vašemu dítěti k pití velké množství studené vody,
- nesmí užívat žádné z těchto léků:

inhibitory karboanhydrázy (např. topiramát a acetazolamid) a anticholinergní látky (např. klomipramin, hydroxyzin, difenhydramin, haloperidol, imipramin, oxybutynin).

Jestliže je kůže Vašeho dítěte na dotek velmi horká a dítě se potí málo nebo vůbec, nebo dítě začne být zmatené, má svalové křeče, rychleji mu tluče srdce nebo zrychleně dýchá:
- odveďte Vaše dítě na chladné, stinné místo,
- omývejte kůži dítěte houbičkou namočenou v chladné (ne studené) vodě,
- dejte Vašemu dítěti napít studené vody,
- vyhledejte okamžitou lékařskou pomoc.

- Tělesná hmotnost: Musíte každý měsíc sledovat hmotnost Vašeho dítěte a co nejdříve navštívit lékaře, pokud Vaše dítě dostatečně nepřibývá na váze. Zonegran se nedoporučuje u dětí, které mají podváhu nebo malou chuť k jídlu, a musí se používat opatrně u dětí s hmotností nižší než 20 kg.
- Zvýšená hladina kyselin v krvi a ledvinové kameny: Snižte tato rizika tím, že zajistíte, aby Vaše dítě pilo dostatečné množství vody a neužívalo jiné léky, které by mohly zapříčinit vznik ledvinových kamenů (viz Další léčivé přípravky). Váš lékař bude sledovat hladinu bikarbonátu v krvi Vašeho dítěte a jeho ledviny (viz také bod 4).

Nepodávejte tento lék dětem mladším 6 let, protože u této věkové skupiny není známo, jestli jsou potenciální přínosy větší než rizika.

Další léčivé přípravky a Zonegran
Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

- Zonegran se má používat opatrně u dospělých, pokud se užívá s jinými léky, které mohou způsobit vznik ledvinových kamenů, např. topiramátem nebo acetazolamidem. U dětí se tato kombinace nedoporučuje.
- Zonegran může zvýšit hladinu léků, např. digoxinu a chinidinu, v krvi, takže bude možná nutné snížit jejich dávku.
- Další léky, např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbiton nebo rifampicin, mohou snížit hladinu přípravku Zonegran v krvi, takže může být potřeba přizpůsobit dávku přípravku Zonegran

Zonegran s jídlem a pitím
Zonegran se může užívat s jídlem nebo bez jídla.

Těhotenství, kojení a plodnost
Pokud jste žena ve věku, kdy můžete otěhotnět, musíte po dobu užívání přípravku Zonegran a po dobu jednoho měsíce po ukončení jeho užívání používat vhodnou antikoncepci.
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.
Zonegran smíte užívat během těhotenství pouze v případě, že tak rozhodne lékař. Výzkumy prokázaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívající antiepileptika.

Nekojte během užívání přípravku Zonegran a ještě jeden měsíc po jeho vysazení.

Nejsou dostupné žádné klinické údaje týkající se účinků zonisamidu na plodnost u člověka. Studie na zvířatech prokázaly změny parametrů plodnosti.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Zonegran může ovlivnit Vaši schopnost se soustředit a reagovat a může způsobit, že se budete cítit ospalý(á), zejména na počátku Vaší léčby nebo po zvýšení dávky. Jestliže na Vás Zonegran tímto způsobem působí, buďte mimořádně opatrní při řízení dopravních prostředků a obsluze strojů.

Důležité informace o některých složkách přípravku Zonegran

Zonegran obsahuje oranžovou žluť (E110) a červeň allura AC (E129)
Tvrdé tobolky Zonegran 100 mg obsahují žluté barvivo nazývané oranžová žluť (E110) a červené barvivo nazývané červeň allura AC (E129), které mohou způsobit alergické reakce.

3. Jak se Zonegran užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku u dospělých

Pokud užíváte Zonegran samostatně:
- Úvodní dávka přípravku je 100 mg denně užívaná jednou denně.
- Může být zvýšena až o 100 mg v intervalech dvou týdnů.
- Doporučená dávka přípravku je 300 mg jednou denně.

Pokud užíváte Zonegran s dalšími léky proti epilepsii:
- Úvodní dávka přípravku je 50 mg denně podávaných ve dvou stejných dávkách po 25 mg.
- Může být zvýšena až o 100 mg v intervalech jednoho až dvou týdnů.

- Doporučená denní dávka přípravku se pohybuje v rozmezí 300 až 500 mg.
- Někteří lidé reagují na nižší dávky. Dávku lze zvyšovat pomaleji, pokud budete trpět nežádoucími účinky, jste starší nebo pokud trpíte poruchou funkce ledvin nebo jater.

Použití u dětí (ve věku 6 až 11 let) a dospívajících (ve věku 12 až 17 let) s hmotností alespoň 20 kg:
- Úvodní dávka přípravku je 1 mg na kg tělesné hmotnosti užívaná jednou denně.
- Může být zvýšena o 1 mg na kg tělesné hmotnosti v intervalech jednoho až dvou týdnů.
- Doporučená denní dávka přípravku je 6 až 8 mg na kg tělesné hmotnosti pro dítě s tělesnou hmotností do 55 kg nebo 300 až 500 mg pro dítě s tělesnou hmotností větší než 55 kg (podle toho, která z dávek je nižší), užívaná jednou denně.

Příklad: Dítě, které váží 25 kg, by mělo užívat 25 mg jednou denně po dobu prvního týdne. Potom by se měla dávka zvýšit o 25 mg na začátku každého týdne, dokud nebude dosaženo denní dávky mezi 150 a 200 mg.

Jestliže máte pocit, že účinek přípravku Zonegran je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

- Tobolky Zonegran se musí polykat celé a zapít vodou.
- Tobolky nežvýkejte.
- Zonegran se může užívat jednou či dvakrát denně podle pokynů Vašeho lékaře.
- Pokud budete Zonegran užívat dvakrát denně, polovinu denní dávky je třeba užívat ráno a druhou polovinu večer.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Zonegran, než jste měl(a)
Jestliže jste užil(a) více přípravku Zonegran, než jste měl(a), oznamte to okamžitě osobě, která o Vás pečuje (příbuznému či příteli), svému lékaři nebo lékárníkovi, nebo se obraťte na pohotovost nejbližší nemocnice a vezměte si svůj lék s sebou. Můžete se cítit ospalý(a) a mohl(a) byste ztratit vědomí. Může Vám být také nevolno, může Vás bolet žaludek, můžete trpět záškuby svalů a pohyby očí, může Vám být mdlo, můžete mít zpomalenou srdeční činnost, oslabené dýchání a sníženou funkci ledvin. Nesmíte řídit dopravní prostředek.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Zonegran
- Jestliže jste zapomněl(a) užít jednu dávku, nemějte obavy: užijte další dávku podle časového plánu.
- Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat Zonegran
- Zonegran je určen k dlouhodobému užívání. Nesnižujte si dávku ani nepřestávejte svůj lék užívat, pokud tak lékař neurčí.
- Jestliže Vám lékař doporučí přerušení léčby, dávka přípravku Zonegran se bude snižovat postupně, aby se snížilo riziko zvýšení počtu záchvatů.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Zonegran patří do skupiny léčiv (sulfonamidů), která mohou způsobovat závažné alergické reakce, závažné kožní vyrážky a poruchy krve, které mohou být velmi vzácně smrtelné.

Okamžitě kontaktujte svého lékaře, pokud:
- máte obtíže s dýcháním, nateklý obličej, rty nebo jazyk, nebo závažnou kožní vyrážku, jelikož tyto příznaky mohou naznačovat, že máte závažnou alergickou reakci,
- vykazujete známky přehřátí – máte vysokou tělesnou teplotu, ale potíte se málo nebo vůbec, srdce Vám tluče rychle a dýcháte rychle, máte svalové křeče a jste zmatený(á),
- trpíte myšlenkami na sebepoškození nebo sebevraždu. U malého počtu osob léčených antiepileptiky jako je Zonegran se vyskytly myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu,
- máte bolest ve svalech nebo pocit slabosti, protože to mohou být známky abnormálního odbourávání svalů, které může vést k poruchám funkce ledvin,
- trpíte náhlou bolestí v zádech nebo v břiše, cítíte bolest při urinaci (močení) nebo jste si všiml/a krve v moči, což může být známkou ledvinových kamenů.
- se u Vás během užívání přípravku Zonegran rozvine porucha zraku, např. bolest oka/očí nebo rozmazané vidění.

Co nejdříve se obraťte na svého lékaře, jestliže:
- máte kožní vyrážku neznámého původu, protože by se mohla vyvinout v závažnější kožní vyrážku nebo olupování pokožky,
- se cítíte neobvykle unaveni nebo jako kdybyste měl(a) horečku, bolí Vás v krku, máte zvětšené uzliny nebo jste zjistil(a), že Vám snadněji vznikají modřiny, protože to může znamenat, že máte poruchu krve,
- vykazujete známky zvýšené hladiny kyselin v krvi – bolest hlavy, ospalost, dechovou nedostatečnost a ztrátu chuti k jídlu. Může být potřeba, aby Váš lékař tento stav sledoval nebo léčil.

Váš lékař může rozhodnout, že máte přestat Zonegran užívat.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky přípravku Zonegran jsou mírné. Vyskytují se během prvního měsíce léčby a obvykle se s pokračující léčbou zlepšují. U dětí ve věku 6–17 let byly nežádoucí účinky stejné jako nežádoucí účinky popsané níže s následujícími výjimkami: zápal plic, dehydratace, snížené pocení (časté) a abnormální jaterní enzymy (méně časté).

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí):
- pohybový neklid, podrážděnost, zmatenost, deprese
- špatná svalová koordinace, závrať, zhoršená paměť, ospalost, dvojité vidění
- ztráta chuti k jídlu, snížená hladina bikarbonátu v krvi (látky, která brání nadměrnému okyselení krve)

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):
- spánkové potíže, podivné nebo neobvyklé myšlenky, pocit úzkosti nebo emoční lability.
- zpomalené myšlení, ztráta koncentrace, poruchy řeči, abnormální kožní vjemy (mravenčení), třes, mimovolní pohyby očí.
- ledvinové kameny.
- kožní vyrážky, svědění, alergické reakce, horečka, únava, příznaky podobné chřipce, vypadávání vlasů.
- ekchymóza (malá modřina způsobená krví unikající z porušených cév v kůži).
- ztráta hmotnosti, pocit na zvracení, trávicí potíže, bolesti břicha, průjem (řídká stolice), zácpa.
- otoky chodidel a nohou.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí):
- vztek, agrese, sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu.
- zvracení.
- zánět žlučníku, žlučové kameny.
- močové kameny.
- infekce/zánět plic, infekce močových cest.
- nízké hladiny draslíku v krvi, křeče/záchvaty.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí):
- halucinace, ztráta paměti, kóma, neuroleptický maligní syndrom (neschopnost se pohybovat, pocení, horečka, únik moči), status epilepticus (prodloužené nebo opakované záchvaty).
- poruchy dýchání, dušnost, zápal plic.
- zánět slinivky břišní (silná bolest v břiše nebo v zádech).
- poruchy funkce jater, selhání ledvin, zvýšené hladiny kreatininu (odpadního produktu, který by ledviny měly normálně odstraňovat) v krvi.
- závažné vyrážky nebo olupování pokožky (zároveň můžete pociťovat nevolnost nebo se rozvine horečka).
- abnormální odbourávání svalů (můžete ve svalech cítit bolest nebo slabost), což může vést k poruchám funkce ledvin.
- zvětšené uzliny, poruchy krve (snížení počtu krvinek, což může zvyšovat pravděpodobnost infekce a můžete být bledý(á), cítit se unaveně či jako když máte horečku a mohou se Vám snadněji tvořit modřiny).
- snížené pocení, přehřátí.
- glaukom, což je hromadění tekutiny v oku způsobující zvýšený nitrooční tlak. Mohou se vyskytnou bolest oka/očí, rozmazané vidění nebo zhoršené vidění; to mohou být známky glaukomu.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Zonegran uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakéhokoli poškození tobolek, blistru nebo krabičky nebo jsou-li na léčivu viditelné známky zhoršení kvality. Vraťte balení svému lékárníkovi.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Zonegran obsahuje
Léčivou látkou v přípravku Zonegran je zonisamidum.

Zonegran 25 mg tvrdé tobolky obsahují zonisamidum 25 mg. Zonegran 50 mg tvrdé tobolky obsahují zonisamidum 50 mg. Zonegran 100 mg tvrdé tobolky obsahují zonisamidum 100 mg.

- Dalšími složkami, které jsou přítomny v obsahu tobolky, jsou: mikrokrystalická celulosa, hydrogenovaný rostlinný olej a natrium-lauryl-sulfát.

- Obal tobolky obsahuje: želatinu, oxid titaničitý (E171), šelak, propylenglykol, hydroxid draselný, černý oxid železitý (E172). Navíc obal 100mg tobolky obsahuje oranžovou žluť (E110) a červeň allura AC (E129).

Viz bod 2, kde jsou důležité informace o složkách: oranžová žluť (E110) a červeň allura AC (E129).

Jak Zonegran vypadá a co obsahuje toto balení
- Zonegran 25 mg tvrdé tobolky mají bílé neprůhledné tělo a bílé neprůhledné víčko a jsou potištěny logem a nápisem „ZONEGRAN 25“ v černé barvě.
- Zonegran 50 mg tvrdé tobolky mají bílé neprůhledné tělo a šedé neprůhledné víčko a jsou potištěny logem a nápisem „ZONEGRAN 50“ v černé barvě.
- Zonegran 100 mg tvrdé tobolky mají bílé neprůhledné tělo a červené neprůhledné víčko a jsou potištěny logem a nápisem „ZONEGRAN 100“ v černé barvě.

Tobolky Zonegran jsou baleny v blistrech dodávaných v krabičkách obsahujících:
- 25 mg: 14, 28, 56 a 84 tobolek
- 50 mg: 14, 28, 56 a 84 tobolek
- 100 mg: 28, 56, 84, 98 a 196 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci
Eisai Ltd., European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Velká Británie.
e-mail: EUmedinfo@eisai.net

Výrobce
Eisai Manufacturing Ltd, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Velká Británie.

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: +32 (0)2 502 58 04

Lietuva
Eisai Ltd.
Tel. + 44 (0) 208 600 1400
(Jungtinė Karalystė)

България
Eisai Ltd.
Тел.: + 44 (0) 208 600 1400
(Обединено кралство)

Luxembourg/Luxemburg
Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: +32 (0)2 502 58 04
(Belgique/Belgien)

Česká republika
Eisai GesmbH organizační složka
Tel.: +420 242 485 839

Magyarország
Valeant Pharma Magyarország Kft.
Tel: +36 1 345 5900

Danmark
Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Malta
Associated Drug Company Ltd.
Tel: +356 2277 8000

Deutschland
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Nederland
Eisai BV.
Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Eesti
Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400
(Ühendkuningriik)

Ελλάδα
Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España
Eisai Farmacéutica, S.A.
Tel: + (34) 91 455 94 55

France
Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska
Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400

Ireland
Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400
(United Kingdom)

Ísland
Eisai AB
Sími: + 46 (0)8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia
Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 5181401

Κύπρος
Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000
(Ελλάδα)

Latvija
Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400
(Lielbritānija)

Norge
Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Österreich
Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

Polska
Eisai Ltd.
Tel.: + 44 (0) 208 600 1400
(Wielka Brytania)

Portugal
Eisai Farmacêutica, Unipessoal Lda
Tel: + 351 214 875 540

România
Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400
(Marea Britanie)

Slovenija
Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400
(Velika Britanija)

Slovenská republika
Eisai GesmbH organizační složka
Tel.: +420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland
Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi)

Sverige
Eisai AB
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

United Kingdom
Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Zonegran 25 mg, 50 mg, 100 mg a 300 mg tablety dispergovatelné v ústech
zonisamidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Zonegran a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Zonegran užívat
3. Jak se Zonegran užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zonegran uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Zonegran a k čemu se používá

Zonegran obsahuje léčivou látku zonisamid a používá se k léčbě epilepsie.

Zonegran se používá k léčbě záchvatů, které postihují jednu část mozku (parciálních záchvatů), po nichž může, ale také nemusí následovat záchvat postihující celý mozek (sekundární generalizace).

Zonegran lze používat:
- samostatně k léčbě záchvatů u dospělých,
- s dalšími antiepileptiky k léčbě záchvatů u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Zonegran užívat

Neužívejte Zonegran:
- jestliže jste alergický(á) na zonisamid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste alergický(á) na jiné sulfonamidové léky. Jsou to např.: sulfonamidová antibiotika, thiazidová diuretika a sulfonylureová antidiabetika.

Upozornění a opatření
Zonegran patří do skupiny léčiv (sulfonamidů), která mohou způsobovat závažné alergické reakce, závažné kožní vyrážky a poruchy krve, které mohou být velmi vzácně smrtelné (viz bod 4. Možné nežádoucí účinky).

V souvislosti s léčbou přípravkem Zonegran se vyskytují závažné vyrážky, včetně případů Stevens-Johnsonova syndromu.

Před užitím přípravku Zonegran se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:
- jestliže jste mladší 12 let, protože můžete být vystaven(a) většímu riziku *sníženého pocení, úpalu, pneumonie (zápalu plic) a poruch funkce jater*. Jestliže jste mladší 6 let, léčba přípravkem Zonegran se u Vás nedoporučuje.

- jestliže jste starší pacient(ka), protože Vaši dávku přípravku Zonegran možná bude nutné upravit a během užívání přípravku Zonegran se u Vás může s větší pravděpodobností objevit alergická reakce, závažná kožní vyrážka, otoky chodidel a nohou a svědění (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky).
- jestliže máte poruchu funkce jater, protože Vaši dávku přípravku Zonegran možná bude nutné upravit.
- jestliže máte problém s očima, např. glaukom (zelený zákal).
- jestliže máte poruchu funkce ledvin, protože Vaši dávku přípravku Zonegran možná bude nutné upravit.
- jestliže jste již dříve trpěl(a) ledvinovými kameny, protože hrozí zvýšené nebezpečí vzniku většího počtu ledvinových kamenů. **Snižte riziko vzniku ledvinových kamenů pitím dostatečného množství vody.**
- jestliže žijete v místě nebo jste na dovolené v místě, kde je teplé počasí. Zonegran může způsobit snížené pocení, což povede ke zvýšení Vaší tělesné teploty. **Snižte riziko přehřátí pitím dostatečného množství vody a pobývejte na chladnějších místech.**
- jestliže máte podváhu nebo jste hodně zhubl(a), protože Zonegran může způsobit další ztrátu tělesné hmotnosti. Oznamte to svému lékaři, protože možná bude nutno tělesnou hmotnost sledovat.

Jestliže se Vás týká kterýkoli z výše uvedených stavů, proraďte se se svým lékařem předtím, než budete Zonegran užívat.

Děti a dospívající
Poraďte se s lékařem o následujících rizicích:

Prevence přehřátí a dehydratace u dětí

Zonegran může u Vašeho dítěte způsobovat snížené pocení a přehřátí. Pokud se tento stav neléčí, může vést k poškození mozku a úmrtí Vašeho dítěte. Děti jsou nejvíce ohroženy zvláště za horkého počasí.

Jestliže Vaše dítě užívá přípravek Zonegran:
- je třeba Vaše dítě ochlazovat, zvláště za horkého počasí,
- musí se vyvarovat velké fyzické zátěže, zvláště za horkého počasí,
- podávejte Vašemu dítěti k pití velké množství studené vody,
- nesmí užívat žádné z těchto léků:

inhibitory karboanhydrázy (např. topiramát a acetazolamid) a anticholinergní látky (např. klomipramin, hydroxyzin, difenhydramin, haloperidol, imipramin, oxybutynin).

Jestliže je kůže Vašeho dítěte na dotek velmi horká a dítě se potí málo nebo vůbec, nebo dítě začne být zmatené, má svalové křeče, rychleji mu tluče srdce nebo zrychleně dýchá:
- odveďte Vaše dítě na chladné, stinné místo,
- omývejte kůži dítěte houbičkou namočenou v chladné (ne studené) vodě,
- dejte Vašemu dítěti napít studené vody,
- vyhledejte okamžitou lékařskou pomoc.

- Tělesná hmotnost: Musíte každý měsíc sledovat hmotnost Vašeho dítěte a co nejdříve navštívit lékaře, pokud Vaše dítě dostatečně nepřibývá na váze. Zonegran se nedoporučuje u dětí, které mají podváhu nebo malou chuť k jídlu, a musí se používat opatrně u dětí s hmotností nižší než 20 kg.
- Zvýšená hladina kyselin v krvi a ledvinové kameny: Snižte tato rizika tím, že zajistíte, aby Vaše dítě pilo dostatečné množství vody a neužívalo jiné léky, které by mohly zapříčinit vznik ledvinových kamenů (viz Další léčivé přípravky). Váš lékař bude sledovat hladinu bikarbonátu v krvi Vašeho dítěte a jeho ledviny (viz také bod 4).

Nepodávejte tento lék dětem mladším 6 let, protože u této věkové skupiny není známo, jestli jsou potenciální přínosy větší než rizika.

Další léčivé přípravky a Zonegran
Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.
- Zonegran se má používat opatrně u dospělých, pokud se užívá s jinými léky, které mohou způsobit vznik ledvinových kamenů, např. topiramátem nebo acetazolamidem. U dětí se tato kombinace nedoporučuje.
- Zonegran může zvýšit hladinu léků, např. digoxinu a chinidinu, v krvi, takže bude možná nutné snížit jejich dávku.
- Další léky, např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbiton nebo rifampicin, mohou snížit hladinu přípravku Zonegran v krvi, takže může být potřeba přizpůsobit dávku přípravku Zonegran

Zonegran s jídlem a pitím
Zonegran se může užívat s jídlem nebo bez jídla.

Těhotenství, kojení a plodnost
Pokud jste žena ve věku, kdy můžete otěhotnět, musíte po dobu užívání přípravku Zonegran a po dobu jednoho měsíce po ukončení jeho užívání používat vhodnou antikoncepci.
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.
Zonegran smíte užívat během těhotenství pouze v případě, že tak rozhodne lékař. Výzkumy prokázaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívající antiepileptika.

Nekojte během užívání přípravku Zonegran a ještě jeden měsíc po jeho vysazení.

Nejsou dostupné žádné klinické údaje týkající se účinků zonisamidu na plodnost u člověka. Studie na zvířatech prokázaly změny parametrů plodnosti.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Zonegran může ovlivnit Vaši schopnost se soustředit a reagovat a může způsobit, že se budete cítit ospalý(á), zejména na počátku Vaší léčby nebo po zvýšení dávky. Jestliže na Vás Zonegran tímto způsobem působí, buďte mimořádně opatrní při řízení dopravních prostředků a obsluze strojů.

Důležité informace o některých složkách přípravku Zonegran

Zonegran obsahuje aspartam (E951)
Tablety dispergovatelné v ústech Zonegran obsahují sladidlo nazývané aspartam (E951), které je zdrojem fenylalaninu a může být škodlivé pro pacienty s fenylketonurií.

3. Jak se Zonegran užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku u dospělých

Pokud užíváte Zonegran samostatně:
- Úvodní dávka přípravku je 100 mg denně užívaná jednou denně.
- Může být zvýšena až o 100 mg v intervalech dvou týdnů.
- Doporučená dávka přípravku je 300 mg jednou denně.

Pokud užíváte Zonegran s dalšími léky proti epilepsii:
- Úvodní dávka přípravku je 50 mg denně podávaných ve dvou stejných dávkách po 25 mg.
- Může být zvýšena až o 100 mg v intervalech jednoho až dvou týdnů.

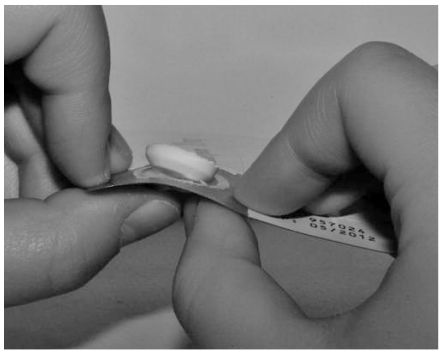
- Doporučená denní dávka přípravku se pohybuje v rozmezí 300 až 500 mg.
- Někteří lidé reagují na nižší dávky. Dávku lze zvyšovat pomaleji, pokud budete trpět nežádoucími účinky, jste starší nebo pokud trpíte poruchou funkce ledvin nebo jater.

Použití u dětí (ve věku 6 až 11 let) a dospívajících (ve věku 12 až 17 let) s hmotností alespoň 20 kg:
- Úvodní dávka přípravku je 1 mg na kg tělesné hmotnosti užívaná jednou denně.
- Může být zvýšena o 1 mg na kg tělesné hmotnosti v intervalech jednoho až dvou týdnů.
- Doporučená denní dávka přípravku je 6 až 8 mg na kg tělesné hmotnosti pro dítě s tělesnou hmotností do 55 kg nebo 300 až 500 mg pro dítě s tělesnou hmotností větší než 55 kg (podle toho, která z dávek je nižší), užívaná jednou denně.

Příklad: Dítě, které váží 25 kg, by mělo užívat 25 mg jednou denně po dobu prvního týdne. Potom by se měla dávka zvýšit o 25 mg na začátku každého týdne, dokud nebude dosaženo denní dávky mezi 150 a 200 mg.

Jestliže máte pocit, že účinek přípravku Zonegran je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Tablety dispergovatelné v ústech:
- Tablety dispergovatelné v ústech Zonegran jsou citlivé vůči působení vlhkosti, proto s nimi manipulujte **suchýma rukama**.
- Odtrhněte fólii z jednoho políčka blistru a vymáčkněte tabletu zatlačením na zadní část políčka. **Neprotlačujte tabletu fólií.**



- Položte si tabletu na jazyk a počkejte, dokud se nerozpustí a nebude snadné ji spolknout.
- Rozpuštěnou tabletu je možné spolknout s vodou nebo bez vody.
- Zonegran se může užívat jednou či dvakrát denně podle pokynů Vašeho lékaře.
- Pokud budete Zonegran užívat dvakrát denně, polovinu denní dávky je třeba užívat ráno a druhou polovinu večer.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Zonegran, než jste měl(a)
Jestliže jste užil(a) více přípravku Zonegran, než jste měl(a), oznamte to okamžitě osobě, která o Vás pečuje (příbuznému či příteli), svému lékaři nebo lékárníkovi, nebo se obraťte na pohotovost nejbližší nemocnice a vezměte si svůj lék s sebou. Můžete se cítit ospalý(a) a mohl(a) byste ztratit vědomí. Může Vám být také nevolno, může Vás bolet žaludek, můžete trpět záškuby svalů a pohyby očí, může Vám být mdlo, můžete mít zpomalenou srdeční činnost, oslabené dýchání a sníženou funkci ledvin. Nesmíte řídit dopravní prostředek.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Zonegran
- Jestliže jste zapomněl(a) užít jednu dávku, nemějte obavy: užijte další dávku podle časového plánu.
- Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat Zonegran
- Zonegran je určen k dlouhodobému užívání. Nesnižujte si dávku ani nepřestávejte svůj lék užívat, pokud tak lékař neurčí.

- Jestliže Vám lékař doporučí přerušení léčby, dávka přípravku Zonegran se bude snižovat postupně, aby se snížilo riziko zvýšení počtu záchvatů.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Zonegran patří do skupiny léčiv (sulfonamidů), která mohou způsobovat závažné alergické reakce, závažné kožní vyrážky a poruchy krve, které mohou být velmi vzácně smrtelné.

Okamžitě kontaktujte svého lékaře, pokud:
- máte obtíže s dýcháním, nateklý obličej, rty nebo jazyk, nebo závažnou kožní vyrážku, jelikož tyto příznaky mohou naznačovat, že máte závažnou alergickou reakci,
- vykazujete známky přehřátí – máte vysokou tělesnou teplotu, ale potíte se málo nebo vůbec, srdce Vám tluče rychle a dýcháte rychle, máte svalové křeče a jste zmatený(á),
- trpíte myšlenkami na sebepoškození nebo sebevraždu. U malého počtu osob léčených antiepileptiky jako je Zonegran se vyskytly myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu,
- máte bolest ve svalech nebo pocit slabosti, protože to mohou být známky abnormálního odbourávání svalů, které může vést k poruchám funkce ledvin,
- trpíte náhlou bolestí v zádech nebo v břiše, cítíte bolest při urinaci (močení) nebo jste si všiml/a krve v moči, což může být známkou ledvinových kamenů.
- se u Vás během užívání přípravku Zonegran rozvine porucha zraku, např. bolest oka/očí nebo rozmazané vidění.

Co nejdříve se obraťte na svého lékaře, jestliže:
- máte kožní vyrážku neznámého původu, protože by se mohla vyvinout v závažnější kožní vyrážku nebo olupování pokožky,
- se cítíte neobvykle unaveni nebo jako kdybyste měl(a) horečku, bolí Vás v krku, máte zvětšené uzliny nebo jste zjistil(a), že Vám snadněji vznikají modřiny, protože to může znamenat, že máte poruchu krve,
- vykazujete známky zvýšené hladiny kyselin v krvi – bolest hlavy, ospalost, dechovou nedostatečnost a ztrátu chuti k jídlu. Může být potřeba, aby Váš lékař tento stav sledoval nebo léčil.

Váš lékař může rozhodnout, že máte přestat Zonegran užívat.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky přípravku Zonegran jsou mírné. Vyskytují se během prvního měsíce léčby a obvykle se s pokračující léčbou zlepšují. U dětí ve věku 6–17 let byly nežádoucí účinky stejné jako nežádoucí účinky popsané níže s následujícími výjimkami: zápal plic, dehydratace, snížené pocení (časté) a abnormální jaterní enzymy (méně časté).

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí):
- pohybový neklid, podrážděnost, zmatenost, deprese
- špatná svalová koordinace, závrať, zhoršená paměť, ospalost, dvojité vidění
- ztráta chuti k jídlu, snížená hladina bikarbonátu v krvi (látky, která brání nadměrnému okyselení krve)

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):
- spánkové potíže, podivné nebo neobvyklé myšlenky, pocit úzkosti nebo emoční lability.
- zpomalené myšlení, ztráta koncentrace, poruchy řeči, abnormální kožní vjemy (mravenčení), třes, mimovolní pohyby očí.

- ledvinové kameny.
- kožní vyrážky, svědění, alergické reakce, horečka, únava, příznaky podobné chřipce, vypadávání vlasů.
- ekchymóza (malá modřina způsobená krví unikající z porušených cév v kůži).
- ztráta hmotnosti, pocit na zvracení, trávicí potíže, bolesti břicha, průjem (řídká stolice), zácpa.
- otoky chodidel a nohou.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí):
- vztek, agrese, sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu.
- zvracení.
- zánět žlučníku, žlučové kameny.
- močové kameny.
- infekce/zánět plic, infekce močových cest.
- nízké hladiny draslíku v krvi, křeče/záchvaty.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí):
- halucinace, ztráta paměti, kóma, neuroleptický maligní syndrom (neschopnost se pohybovat, pocení, horečka, únik moči), status epilepticus (prodloužené nebo opakované záchvaty).
- poruchy dýchání, dušnost, zápal plic.
- zánět slinivky břišní (silná bolest v břiše nebo v zádech).
- poruchy funkce jater, selhání ledvin, zvýšené hladiny kreatininu (odpadního produktu, který by ledviny měly normálně odstraňovat) v krvi.
- závažné vyrážky nebo olupování pokožky (zároveň můžete pociťovat nevolnost nebo se rozvine horečka).
- abnormální odbourávání svalů (můžete ve svalech cítit bolest nebo slabost), což může vést k poruchám funkce ledvin.
- zvětšené uzliny, poruchy krve (snížení počtu krvinek, což může zvyšovat pravděpodobnost infekce a můžete být bledý(á), cítit se unaveně či jako když máte horečku a mohou se Vám snadněji tvořit modřiny).
- snížené pocení, přehřátí.
- glaukom, což je hromadění tekutiny v oku způsobující zvýšený nitrooční tlak. Mohou se vyskytnou bolest oka/očí, rozmazané vidění nebo zhoršené vidění; to mohou být známky glaukomu.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Zonegran uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tableta dispergovatelná v ústech je citlivá vůči působení vlhkosti, takže se má užít bezprostředně po otevření blistru.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakéhokoli poškození tablet dispergovatelných v ústech, blistru nebo krabičky nebo jsou-li na léčivu viditelné známky zhoršení kvality. Vraťte balení svému lékárníkovi.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Zonegran obsahuje
Léčivou látkou v přípravku Zonegran je zonisamidum.

Zonegran 25 mg tablety dispergovatelné v ústech obsahují zonisamidum 25 mg. Zonegran 50 mg tablety dispergovatelné v ústech obsahují zonisamidum 50 mg. Zonegran 100 mg tablety dispergovatelné v ústech obsahují zonisamidum 100 mg. Zonegran 300 mg tablety dispergovatelné v ústech obsahují zonisamidum 300 mg.

- Dalšími složkami, které jsou přítomny v tabletách dispergovatelných v ústech o síle 25 mg, 50 mg a 100 mg, jsou: rybí želatina, mannitol (E421), aspartam (E951) a pomerančové aroma v prášku.

- Dalšími složkami, které jsou přítomny v tabletách dispergovatelných v ústech o síle 300 mg, jsou: hovězí želatina, mannitol (E421), aspartam (E951) a pomerančové aroma v prášku.

Viz bod 2, kde jsou důležité informace o složce aspartam (E951).

Jak Zonegran vypadá a co obsahuje toto balení
Zonegran tablety dispergovatelné v ústech jsou bílé až téměř bílé kulaté tablety s vyraženou sílou tablety („25“, „50“, „100“ nebo „300“).

Zonegran tablety dispergovatelné v ústech jsou baleny v blistrech dodávaných v krabičkách obsahujících:

- 25 mg: 14 a 28 tablet dispergovatelných v ústech
- 50 mg: 14 a 28 tablet dispergovatelných v ústech
- 100 mg: 56 a 98 tablet dispergovatelných v ústech
- 300 mg: 28 a 98 tablet dispergovatelných v ústech

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci
Eisai Ltd., European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Velká Británie.
e-mail: EUmedinfo@eisai.net

Výrobce
Eisai Manufacturing Ltd, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Velká Británie.

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: +32 (0)2 502 58 04

Lietuva
Eisai Ltd.
Tel. + 44 (0) 208 600 1400
(Jungtinė Karalystė)

България
Eisai Ltd.
Тел.: + 44 (0) 208 600 1400
(Обединено кралство)

Česká republika
Eisai GesmbH organizační složka
Tel.: +420 242 485 839

Danmark
Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Deutschland
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Eesti
Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400
(Ühendkuningriik)

Ελλάδα
Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España
Eisai Farmacéutica, S.A.
Tel: + (34) 91 455 94 55

France
Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska
Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400

Ireland
Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400
(United Kingdom)

Ísland
Eisai AB
Sími: + 46 (0)8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia
Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 5181401

Luxembourg/Luxemburg
Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: +32 (0)2 502 58 04
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Valeant Pharma Magyarország Kft.
Tel: +36 1 345 5900

Malta
Associated Drug Company Ltd.
Tel: +356 2277 8000

Nederland
Eisai BV.
Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Norge
Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Österreich
Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

Polska
Eisai Ltd.
Tel.: + 44 (0) 208 600 1400
(Wielka Brytania)

Portugal
Eisai Farmacêutica, Unipessoal Lda
Tel: + 351 214 875 540

România
Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400
(Marea Britanie)

Slovenija
Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400
(Velika Britanija)

Slovenská republika
Eisai GesmbH organizační složka
Tel.: +420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland
Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi)

Κύπρος
Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000
(Ελλάδα)

Latvija
Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400
(Lielbritānija)

Sverige
Eisai AB
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

United Kingdom
Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

Příloha IV

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) zonisamidu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

V článku publikovaném v průběhu sledovaného období byl hlášen případ uzavření úhlu a myopický posun v návaznosti na užívání zonisamidu. Autor si zde všímá souvislosti tohoto typu reakce a jiných sulfonamidových derivátů, např. topiramátu. Po posouzení publikací a kumulativních zpráv souvisejících s termíny vztahujícími se k oku dospěl držitel rozhodnutí o registraci k závěru, že mezi sekundárním glaukomem s uzavřeným úhlem a léčbou zonisamidem existuje možná příčinná souvislost.

Držitel rozhodnutí o registraci uvedl pět případů s dobou nástupu v řádu hodin/dní od zahájení léčby zonisamidem nebo od zvýšení dávky. Většina pacientů byla mladá (ve věku 20-49 let a jedno dítě ve věku 7 let) bez poruch oka v anamnéze; k vymizení/zmírnění těchto poruch došlo krátce po ukončení léčby zonisamidem. Pediatrický pacient též užíval jiný lék na bázi sulfonamidu (trichlormethiazid). Mezi těchto pět případů nebylo zahrnuto původní literární hlášení o ženě ve věku 39 let, u níž došlo k náhlé ztrátě zraku se souběžnou bilaterální frontální bolestí hlavy. Kromě zahájení léčby refrakterní migrény zonisamidem 2 týdny před nástupem obtíží nebyly hlášeny žádné zdravotní změny. V oftalmologické anamnéze byla jediným významným faktorem lehká myopie. Po ukončení léčby zonisamidem došlo k úplnému vymizení obtíží.

Přehled všech termínů hlášených v rámci třídy orgánových systémů poruchy oka (n = 114 hlášení) zahrnoval hlášení, která mohou být spojena s příznaky této reakce, např. rozmazané vidění (n = 22), postižení zraku (n = 16), sníženou zrakovou ostrost (n = 7), oční diskomfort (n = 2), oční hyperemii (n = 2) a myopii (n = 4).

Zonegran je derivátem benzisoxazolu, který obsahuje sulfonamidovou skupinu. Glaukom s uzavřeným úhlem vznikající sekundárně při podávání léků na bázi sulfonamidu je potvrzen v literatuře a převládá názor, že mechanismus souvisí s otokem cévnatky, která tlačí duhovku nebo řasnaté těleso dopředu nebo deformuje duhovku tak, že se duhovka retrahuje do úhlu. Informace o přípravcích obsahujcících topiramát nebo jiné léky na bázi sulfonamidu zahrnuje upozornění v bodě 4.4 souhrnu údajů o přípravku (SmPC) a nežádoucí účinky v bodě 4.8 SmPC.

K dispozici jsou údaje ze šesti dobře zdokumentovaných případů naznačujících příčinnou souvislost mezi léčbou zonisamidem a glaukomem s uzavřeným úhlem, rovněž byla obdržena další hlášení s termíny s možným vztahem k této reakci. Ačkoliv jsou tyto počty vzhledem k expozici zonisamidu po uvedení na trh malé (kumulativně 1,7 milionů pacientoroků), jsou tyto případy dostatečně zdokumentované a souvislost je též podpořena publikacemi týkajícími se léčiv na bázi sulfonamidů.

Vzhledem k údajům prezentovaným v revidované zprávě PSUR výbor PRAC považuje změny v údajích o přípravku léčivých přípravků obsahujících zonisamid za odůvodněné.Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se zonisamidu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících zonisamid zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.